

**Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie**

Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung

**Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln**

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

## Inhaltsverzeichnis:

Adalimumab	4
Aliskiren	13
Atypische Neuroleptika	18
Azathioprin	23
Becaplermin	26
Botulinumtoxin A und B	29
Celecoxib	34
Cilostazol (z. B. Pletal®)	38
Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (Chemotherapie)	43
Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (renalen Anämie)	54
Etanercept	62
Exenatide	64
Ezetimib	69
Imiglucerase	73
Infliximab bei Rheumatoider Arthritis	76
Infliximab bei Morbus Crohn	79
Inhalierbares, kurzwirksames Humaninsulin (Exubera®)	82
Leflunomid	86
Montelukast	93
Natalizumab	99
Oseltamivir	107
Omalizumab	111
Palivizumab	120
Pimecrolimus	124
Prasugrel	129
Raloxifen	134
Repaglinid	136
Sitagliptin	138
Somatropin Wachstumshormon	144
Strontiumranelat	145
Tacrolimus	151
Teriparatid	155
Tibolon	160
Vildagliptin	164

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

## Adalimumab

(Humira®)

Beschluss vom: 21.11.2006  
In Kraft getreten am: 12.07.2007  
BAnz. 2007 Nr. 126; 11. Juli 2007, S. 6932

Bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) sollen möglichst früh mit Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs = „Basistherapeutika“) behandelt werden. Es gibt Hinweise darauf, dass hierdurch die Prognose der RA günstig beeinflusst wird und dass dieses Vorgehen entscheidend zum Erhalt der Funktion und zur Verminderung späterer Funktionseinschränkungen beiträgt.

Die Behandlung mit TNF-alpha-Hemmern stellt dabei eine Alternative zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis oder Arthritis psoriatica dar, wenn eine Therapie mit allen individuell indizierten DMARDs und deren Kombinationen, mindestens jedoch 2 einschließlich Methotrexat (MTX) - soweit keine Kontraindikationen dafür vorliegen - bis zur individuell angezeigten Höchstdosis (in der Regel 20 bis 25 mg pro Woche, ggf. als Injektion und ggf. Folsäure- bzw. Folinsäurepräparate), erfolglos geblieben ist. Diese müssen lange genug (in der Regel je nach DMARD mindestens jeweils 3 bis 6 Monate) in adäquater Dosis und unter fachlich kompetenter Überwachung eingesetzt worden sein.

Für einen breiten Einsatz von Adalimumab als erstes DMARD bei neu diagnostizierter Rheumatoider Arthritis fehlen derzeit u. a. evaluierte prädiktive Faktoren für den Krankheitsverlauf, die eine ausreichend sichere Auswahl der Patienten mit schwerer progressiver Arthritis in frühen Krankheitsstadien ermöglichen würde. In der Regel ist die Primäranwendung daher bei der derzeitigen Studienlage nicht angezeigt. Bei seltenen individuellen Besonderheiten (Kontraindikationen gegen alle DMARDs oder hohe Krankheitsprogression) kann ein frühzeitiger Einsatz von TNF-alpha-Hemmern angemessen sein.

Bei der Wahl eines TNF-alpha-Hemmers können aus medizinisch-therapeutischer Sicht aufgrund der derzeitigen Studienlage oder evidenzbasierter Leitlinien bei der Indikation Rheumatoide Arthritis keine allgemeinen Prioritäten gesetzt werden. Bei der Indikation Psoriasis-Arthritis ist der unterschiedliche Zulassungsstatus bzgl. der Hautmanifestation der Psoriasis zu beachten, insbesondere da die Zulassung von Etanercept und Infliximab die Anwendung bei Arthritis psoriatica und bei therapieresistenter mittelschwerer bis schwerer Plaque psoriasis abdeckt. Die voraussichtlichen Therapiekosten für das ausgewählte Präparat stellen damit bei Beginn einer TNF-alpha-Therapie den wesentlichen Gesichtspunkt bei der Produktwahl dar. Davon kann abgewichen werden, wenn individuelle klinische Faktoren (z.B. Neben- und Wechselwirkungen) bzw. die spezifischen Eigenschaften oder die Anwendungsmodalitäten des Arzneimittels eine nachvollziehbare Kontraindikation darstellen oder die bevorzugte Anwendung im Einzelfall begründen. Auch die Praxisausstattung (z.B. Lagerungsmöglichkeit für Infusionen und Nachüberwachung beim Einsatz von Infliximab) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl.

Ein Ansprechen auf die Therapie ist bereits nach 1 bis 2 Wochen zu erwarten. Soweit auch nach 3 Monaten kein deutliches klinisches Ansprechen (klinische Symptomatik, DAS-Score, Labor) zu verzeichnen ist, ist die Therapie mit Adalimumab abzusetzen.

Eine Dosiserhöhung durch Verkürzung des Intervalls auf wöchentlich 40 mg bei Patienten mit einer Adalimumab-Monotherapie ist in der Regel unwirtschaftlich.

☒ **Kosten (Stand 15.03.2007)**

„Biologika“  
Adalimumab:

Dosierung	Wirkstoff	Jahrestherapiekosten / Kosten pro Infusion *	Dosiseskalations- behandlung
			Jahrestherapiekosten / Kosten pro Infusion**
40 mg 14-tägig	Adalimumab	22.848,00 € / 878,77 €	45.696,00 € / 878,77 €

\* Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.

\*\* Patienten, die ausschließlich mit Adalimumab (Monotherapie) behandelt werden und nur unzureichend auf die Therapie ansprechen, könnten von einer Dosiserhöhung auf 40 mg wöchentlich profitieren.

Beispiel Etanercept bei Erwachsenen:

Dosierung	Wirkstoff	Kosten pro Injektion	Jahrestherapiekosten
25 mg / 2 x pro Woche s. c.	Etanercept	227,82 € <b>N3; 8 Amp.</b>	23.693,00 €
25 mg / 2 x pro Woche s. c.	Etanercept	219,66 € <b>N3; 24 Amp.</b>	22.845,00 €
50 mg / 1 x pro Woche	Etanercept	439,33 €	22.845,00 €

Beispiel Infliximab bei der Indikation Rheumatoide Arthritis

Dosierung in Abhängigkeit vom Körper- gewicht	Wirkstoff	Jahrestherapie- kosten / Kosten pro Infusion 3 mg pro kg Körpergewicht	Dosiseskalationsbehandlung**	
			Jahrestherapie- kosten 7,5 mg pro kg Körpergewicht alle 8 Wochen	Jahrestherapie- kosten 3 mg pro kg Körpergewicht alle 4 Wochen
Bis 66 kg KG	Infliximab	13.635,00 €* / 1.704,39 €  2 Durchstech- flaschen pro Infusion	29.484,00 € / 4.212,03 €  5 Durchstech- flaschen pro Infusion	23.861,00 € / 1.704,39 €  2 Durchstech- flaschen pro Infusion
Bis 100 kg KG	Infliximab	20.061,00 €* / 2.507,64 €  3 Durchstech- flaschen pro Infusion	41.415,00 € / 5.916,42 €  7 Durchstech- flaschen pro Infusion bis 93 kg KG	35.107,00 € / 2.507,64 €  3 Durchstech- flaschen pro Infusion
Bis 133 kg KG	Infliximab	27.270,00 €* / 3.408,78 €	58.968,00 € / 8.424,06 €	47.723,00 € / 3.408,78 €

		4 Durchstech- flaschen pro Infusion	10 Durchstech- flaschen pro Infusion	4 Durchstech- flaschen pro Infusion
--	--	---	--	---

\*Die Berechnung erfolgte für das 1. Jahr mit 8 Infusionen Remicade. 0. – 2. – 6. – 14. – 22. – 30. – 38. – 46. KW, im 2. Jahr können sich die Kosten bei gleich bleibender Dosierung reduzieren (Infusion alle 8 Wochen = 6-7 Infusionen/ Jahr statt 8 im 1. Jahr).

\*\* Zeigt ein Patient ein unzureichendes Ansprechen nach 12 Wochen oder verliert er das Ansprechen nach dieser Zeit kann eine Dosisescalationsstrategie gewählt werden mit schrittweiser Erhöhung der Dosis bis zu einem Maximum von 7,5 mg/kg alle 8 Wochen bzw. es wird das Dosierungsintervall verkürzt auf 4 Wochen (3 mg). Die Berechnung erfolgte für die maximale Dosierung. Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.

Beispiel Infliximab bei Arthritis psoriatica bei Erwachsenen  
5 mg pro kg Körpergewicht:

Dosierung	Wirkstoff	Kosten pro Infusion	Jahrestherapiekosten
Bis 60 kg KG 3 Durchstech- flaschen pro Infusion	Infliximab	2.507,64 €	20.061,00 €* <i>Die Berechnung ist nicht mehr in Kraft.</i>
Bis 80 kg KG 4 Durchstech- flaschen pro Infusion	Infliximab	3.409,00 € (Basis 2 x 2)	27.272,00 €* <i>Die Berechnung ist nicht mehr in Kraft.</i>
Bis 100 kg KG 5 Durchstech- flaschen pro Infusion	Infliximab	4.212,00 € (Basis 3 und 2 Amp.)	33.696,00 €* <i>Die Berechnung ist nicht mehr in Kraft.</i>

\*Die Berechnung erfolgte für das 1. Jahr mit 8 Infusionen Infliximab. 0. – 2. – 6. – 14. – 22. – 30. – 38. – 46. KW, im 2. Jahr reduzieren sich die Kosten (Infusion alle 8 Wochen = 6-7 Infusionen/ Jahr statt 8 im 1. Jahr).

Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.

Beispiel Anakinra bei Rheumatoider Arthritis<sup>1</sup>

Dosierung	Wirkstoff	Kosten pro Injektion	Jahrestherapiekosten
100 mg / 1 x tgl. s.c.	Anakinra	38,62 €	14.096,00 €* <i>Die Berechnung ist nicht mehr in Kraft.</i>

\* Kosten für MTX (s. u.) sind noch hinzuzurechnen.

<sup>1</sup> keine Zulassung für Arthritis psoriatica.

„Klassische Basistherapeutika / DMARDs“  
Beispiel MTX:

Dosierung MTX/ Woche	Wirkstoff	Kosten für MTX bezogen auf den FB*	Dosierung Folsäure/ Woche	Wirkstoff	Jahrestherapie- kosten MTX und Folsäure ca.
7,5 mg	MTX	75,00 €	5 mg	Folsäure	84,00 €
15 mg	MTX	150,00 €	10 mg	Folsäure	169,00 €

\* FB = Festbetrag

Beispiel Sulfasalazin<sup>2</sup>:

Dosierung	Wirkstoff	Jahrestherapiekosten bezogen auf den FB
2,0 g/d	Sulfasalazin	379,00 €

Beispiel Leflunomid:

Dosierung	Wirkstoff	Jahrestherapiekosten
10 mg/d	Leflunomid	949,00 €
20 mg/d	Leflunomid	1332,00 €

**☒ Indikation**

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper.

Adalimumab ist zugelassen zur Behandlung

- - der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich MTX, angesprochen haben, - der schweren, aktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt wurden,
- - der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf die vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika angesprochen haben,
- - der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

Die Anwendung erfolgt in der Dosis von 40 mg durch subkutane Selbstinjektion alle 2 Wochen, in der Regel in Kombination mit MTX.

Die Therapie sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (in der Regel von einem internistischen Rheumatologen) eingeleitet und u. a. anhand valider Messinstrumente (z.B. bei Rheumatoider Arthritis; Disease Activity Score [DAS]-Score) überwacht werden.

<sup>2</sup> keine Zulassung für Arthritis psoriatica

## ☒ Wirkungen

Adalimumab bindet spezifisch an TNF und neutralisiert dessen biologische Funktion als Entzündungsmediator. Es beeinflusst weiterhin biologische Reaktionen, die durch TNF ausgelöst oder gesteuert werden.

## ☒ Wirksamkeit bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von Adalimumab wurde in mehreren randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien der Phase III untersucht.

In zwei Studien wurde Adalimumab kombiniert mit MTX bei 271 Patienten über 24 Wochen („ARMADA“- Studie) bzw. bei 619 Patienten über 52 Wochen in unterschiedlichen Dosierungen gegenüber MTX und Placebo geprüft. Bei einer – auch in anderen Studien wirksamsten - Dosis von 40 mg jede 2. Woche war laut Fachinformation, nach den Parametern des American College of Rheumatology (ACR: obligatorisch Reduzierung der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke zzgl. 3 von 5 weiteren Kriterien), eine 20-prozentige Verbesserung nach 24 Wochen bei 65% (ARMADA) bzw. 59% (Studie mit 619 Patienten nach 52 Wochen) zu verzeichnen, ein ACR 50-Ansprechen bestand nach 24 Wochen bei 2% (ARMADA) bzw. 42% (619 Patienten nach 52 Wochen), ein ACR 70-Ansprechen (weitgehende Remission der entzündlichen Symptomatik) wurde bei 24% (ARMADA) bzw. 23% (619 Patienten nach 52 Wochen) beobachtet.

Diese Ergebnisse waren jeweils signifikant überlegen gegenüber MTX als Monotherapie ( $p < 0,001$ ). Vergleichbare Ergebnisse lagen auch nach 52 Wochen vor. Zu diesem Zeitpunkt waren auch signifikant weniger Gelenkerosionen und eine statistisch signifikante Differenz beim Behinderungsgrad zu verzeichnen.

In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie bei 636 Patienten wurde über 24 Wochen die Fortführung der bestehenden Basistherapien (MTX, Leflunomid, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin und/oder Goldsalze) sowie von niedrigdosiertem Cortison mit einerseits Placebo sowie andererseits Adalimumab (40 mg alle 2 Wochen) verglichen. Im Beobachtungszeitraum lag die ACR-20-Ansprechraten unter der jeweiligen Basistherapie alleine bei 35%, unter Basistherapie plus Adalimumab bei 53%.

In einer weiteren Studie wurden 544 Patienten mit Rheumatoider Arthritis mit Adalimumab als Monotherapie behandelt. Erlaubt waren stabile Kortisondosen von bis zu 10 mg Prednisolon. Die Ansprechraten waren in dieser Studie bei globaler Betrachtung niedriger als in den Studien, in denen Adalimumab kombiniert mit MTX eingesetzt wurde.

Schließlich wurde in einer Studie über 2 Jahre der Einsatz von Adalimumab, Adalimumab + MTX und MTX bei MTX-naiven-Patienten mit mäßiger bis schwerer Rheumatoider Arthritis untersucht. Diese Studie ergab lt. Fachinformation signifikant höchste ACR-Ansprechraten für die Kombination MTX/Adalimumab, das Ansprechen beider Monotherapien war ähnlich, bei der radiologischen Progression zeigte sich ein signifikanter Vorteil beim Vergleich der Monotherapien für Adalimumab.

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Psoriasis-Arthritis wurde Adalimumab in 2 placebokontrollierten Studien (313 bzw. 100 Patienten) untersucht. Die Überlegenheit gegenüber Placebo war deutlich, allerdings sprachen etwas weniger Patienten an als bei der Indikation Rheumatoide Arthritis.

Unter der Therapie mit Adalimumab wurde eine höhere Rate von Autoantikörpern wie ANA festgestellt. Substanzspezifische Antikörper gegenüber Adalimumab finden sich gehäuft bei Patienten, die Adalimumab ohne MTX erhielten, eine abschließende klinische Bewertung dieser Beobachtungen ist noch nicht möglich.

Die klinisch relevante Frage, ob der Zusatz von Adalimumab bei unzureichender Wirksamkeit von MTX wirksamer ist als eine Kombination von MTX mit einem zweiten konventionellen DMARD wurde bisher nicht geprüft, ebenso fehlen direkte Vergleiche mit anderen TNF-alpha-Hemmern.

## ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Beim Einsatz von Adalimumab treten als Nebenwirkungen gehäuft Schmerzen und Lokalreaktionen am Injektionsort, Infektionen der oberen Atemwege, sowie Laborwertveränderungen (Abfall der Hämoglobinkonzentration, Hyperlipidämie, Anstieg einzelner Leberenzyme u. a.) und Exantheme auf.

Die klinische Relevanz der vollständig „humanen“ Struktur des Antikörpers Adalimumab bezüglich z.B. Antigenität bzw. Antikörperbildung und Wirksamkeit ist derzeit nicht beurteilbar.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Adalimumab werden erhöhte Raten für das Auftreten von Lymphomen und von gravierenden, auch letal endenden Infektionen diskutiert. Ergebnisse einer Metaanalyse zu den TNF-alpha- Antikörpern Infliximab und Adalimumab ergeben, dass ein Risiko für die Entwicklung von malignen Neoplasien zumindest unter hohen Dosierungen vorliegen könnte. In Studien findet sich eine um das 2- bis 6-fache erhöhte Inzidenz von Lymphomen (insbesondere Non-Hodgkin-Lymphomen) unter TNF-Blockern. Bisher ist nicht geklärt, inwieweit dies auf die bei lange bestehender und aktiver RA erhöhte Lymphominzidenz zurückzuführen ist. Nach derzeitigem Kenntnisstand kann ein mit der Behandlung mit Adalimumab verbundenes mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen oder anderen malignen Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden.

Schwerwiegende Infektionen traten bei mit Adalimumab behandelten Patienten gehäuft gegenüber Placebo auf (4.2 vs. 1.9 pro 100 Patientenjahre). Wurden diese standardisiert (altersadjustiert zu erwartenden Häufigkeiten, basierend auf historischen Daten), konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den mit Adalimumab behandelten und den mit Placebo behandelten Patienten nicht nachgewiesen werden. Auch wurden Sepsis und opportunistische Infektionen, teilweise mit tödlichem Ausgang, in Zusammenhang mit der Behandlung mit Adalimumab beschrieben.

Das Auftreten von Tuberkulose (oft disseminiert oder extrapulmonal bei Diagnosestellung) wurde unter Adalimumab-Therapie lt. FDA-Review in den Studien bei 13 Patienten beobachtet. Bei geplanter oder durchgeführter Therapie mit Adalimumab müssen die Patienten, in Hinblick auf Infektionen einschließlich Tuberkulose, vor, während und fünf Monate nach Behandlung mit Adalimumab engmaschig überwacht werden. Vor Beginn der Behandlung mit Adalimumab müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch auf inaktive (latente) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Wird eine aktive Tuberkulose oder eine andere nicht beherrschte Infektion diagnostiziert, darf Adalimumab nicht eingesetzt werden. Wird eine latente Tuberkulose diagnostiziert, muss vor der ersten Gabe von Adalimumab eine geeignete Tuberkulose-Prophylaxe entsprechend nationalen Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Adalimumab-Therapie besonders sorgfältig abgewogen werden.

Mögliche Zusammenhänge bestehen zwischen Adalimumab und demyelinisierenden Erkrankungen (u. a. Multiple Sklerose) sowie dekompensierter Herzinsuffizienz. Adalimumab sollte daher bei demyelinisierenden Erkrankungen und leichter Herzinsuffizienz mit Vorsicht eingesetzt werden. Mäßige bis schwere Herzinsuffizienz Klasse III (Aufreten von Beschwerden bei geringer Belastung) und Klasse IV (Symptomatik in Ruhe) der New York Heart Association stellt eine Kontraindikation dar.

Allergische Reaktionen wurden unter Adalimumab in den klinischen Studien bei ca. 1 % der Patienten beobachtet. In der klinischen Anwendung traten zudem sehr selten anaphylaktische Reaktionen auf. Über das Auftreten kutaner Vaskulitiden wurde berichtet.

Nebenwirkungen des hämatologischen Systems bis hin zur relevanten Zytopenie wurden im Kontext der Gabe von Adalimumab berichtet, der kausale Zusammenhang ist nicht gesichert. Die Kombination von Adalimumab mit Anakinra wird nicht empfohlen.

Mit Adalimumab behandelten Frauen im gebärfähigen Alter wird nachdrücklich empfohlen, zur Vermeidung einer Schwangerschaft geeignete Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden und diese mindestens fünf Monate nach der letzten Gabe von Adalimumab fortzuführen.

Die Gabe von Adalimumab während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

### Literatur-Update 2006:

1.	Bansback NJ, Young A, Brennan A The NICE reappraisal of biologics in 2005: what rheumatologists need to know Rheumatology (Oxford). 2005 Jan;44(1):3-4
2.	Bennett AN, Peterson P, Zain A, Grumley J, Panayi G, Kirkham B Adalimumab in clinical practice. Outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure Rheumatology (Oxford). 2005 Aug;44(8):1026-31
3.	Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials JAMA. 2006 May 17;295(19):2275-85
4.	Brandt J, Braun J Anti-TNF-alpha agents in the treatment of psoriatic arthritis Expert Opin Biol Ther. 2006 Feb;6(2):99-107
5.	Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, Sharp J, Perez JL, Spencer-Green GT The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment Arthritis Rheum. 2006 Jan;54(1):26-37
6.	Crum NF, Lederman ER, Wallace MR Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists Medicine (Baltimore). 2005 Sep;84(5):291-302
7.	EMA: European Public Assessment Report EPAR Humira, Abfrage 24.05.2006
8.	Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis BMJ. 2006 Jan 21;332(7534):152-5
9.	Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis. 2006 Jun;65(6):746-52
10.	Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, Dougados M, Emery P, Keystone EC, Klareskog L, Mease PJ Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005 Ann Rheum Dis. 2005 Nov;64 Suppl 4:iv2-14
11.	Gladman DD Traditional and newer therapeutic options for psoriatic arthritis: an evidence-based review Drugs. 2005;65(9):1223-38
12.	Geletka RC, St Clair EW Infliximab for the treatment of early rheumatoid arthritis

	Expert Opin Biol Ther. 2005 Mar;5(3):405-17
13.	Hallert E, Husberg M, Skogh T Costs and course of disease and function in early rheumatoid arthritis: a 3-year follow-up (the Swedish TIRA project) Rheumatology (Oxford). 2006 Mar;45(3):325-31
14.	Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, Hobbs KF, Yocum DE The benefit/risk profile of TNF-blocking agents: findings of a consensus panel Semin Arthritis Rheum. 2005 Jun;34(6):819-36
15.	Ledingham J, Deighton C British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNFalpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001) Rheumatology (Oxford). 2005 Feb;44(2):157-63
16.	Machold K Chronische Polyarthritits (Früharthritits) J. Miner Sotffwechs 2005, 12(2), 48-51
17.	Management der frühen rheumatoiden Arthritis Klinische Leitlinie im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Überarbeitung Juli 2004
18.	Manger B, Michels H, Nüsslein HG, Schneider M, Sieper J und die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Neufassung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie mit Tumornekrosefaktor-hemmenden Wirkstoffen bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen März 2006. <a href="http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Neufassung%20anti-TNF-Ther%20%20030406.pdf">http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Neufassung%20anti-TNF-Ther%20%20030406.pdf</a>
19.	Mease PJ, Antoni CE Psoriatic arthritis treatment: biological response modifiers Ann Rheum Dis. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii78-82
20.	Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial Arthritis Rheum. 2005 Oct;52(10):3279-89
21.	Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I Adalimumab for treating rheumatoid arthritis (Review) The Cochrane Collaboration 2006
22.	Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN, Drosos AA Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. Ann Rheum Dis. 2006 Feb;65(2):257-60

23.	Roberts LJ, Cleland LG, Thomas R, Proudman SM Early combination disease modifying antirheumatic drug treatment for rheumatoid arthritis Med J Aust. 2006 Feb 6;184(3):122-5
24.	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRH) zum Artikel Bongartz et al.: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies in JAMA Mai 17, 2006, Vol. 295, No 19, 2275-85 <a href="http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Stellungnahme%20zum%20Artikel%20Bongartz%20et%20al_%20JAMA.pdf">http://www.dgrh.de/Uploads/dgrhcontent/m1/k1/doc/Stellungnahme%20zum%20Artikel%20Bongartz%20et%20al_%20JAMA.pdf</a>
25.	Tobin AM, Kirby B TNF alpha inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis BioDrugs. 2005;19(1):47-57
26.	Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Gibofsky A, Perruquet JL, Luetkemeyer J, Paulus HE, Xia HA, Leff JA The RADIUS Investigators. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry Curr Med Res Opin. 2006 Jan;22(1):185-98"

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## **Aliskiren** (Rasilez®)

Beschluss vom: 17. Dezember 2009  
In Kraft getreten am: 15. April 2010  
BAnz. 2010 Nr. 56; 14. April 2010, S. 1 326

### **☒ Zugelassene Anwendungsgebiete**

Aliskiren wurde am 22. August 2007 von der European Medicines Agency (EMA) zur Behandlung der essenziellen Hypertonie in den Dosierungen 150 mg und 300 mg zugelassen. Die empfohlene Dosierung liegt bei einmal täglich 150 mg. Bei Patienten, deren Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wird, kann die Dosis auf einmal täglich 300 mg erhöht werden. Aliskiren kann alleine oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva angewendet werden. Es soll mit einer leichten Mahlzeit und möglichst immer zu derselben Tageszeit eingenommen werden.

### **☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Eine generelle Überlegenheit hinsichtlich der Blutdrucksenkung ist für die Monotherapie mit Aliskiren nicht belegt; in den Monotherapiestudien zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren mit demjenigen, der mit anderen Klassen von Antihypertensiva, einschließlich Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) und Angiotensin-II-Antagonisten (Sartane), beobachtet wurde, vergleichbar war.

Bislang ist nicht nachgewiesen, dass eine Kombinationstherapie mit Aliskiren eine bessere Blutdrucksenkung bewirkt als eine Dosisanpassung etablierter Antihypertensiva oder eine Kombinationstherapie mit diesen.

Die Therapiekosten sind jedoch im Vergleich zu etablierten Antihypertensiva erheblich höher: Die Therapie mit Aliskiren ist ca. sechsmal teurer als eine vergleichbare Therapie mit ACE-Hemmern.

Der Beleg der Wirksamkeit von Aliskiren erfolgte in den Zulassungsstudien vorwiegend für Patienten mit milder bis moderater Hypertonie. Anders als für andere Antihypertensiva ist eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bzw. Mortalität bislang für Aliskiren noch nicht belegt. Dies gilt auch für die Verhinderung von Schäden an Zielorganen. Der Hersteller hat im Rahmen der Zulassung einen Vorschlag für einen Risiko-Management-Plan eingereicht.

Kombinationen von Aliskiren mit anderen Renin-Angiotensin-System-Hemmern sind bei Diabetespatienten mit einem erhöhten Risiko für eine Hyperkaliämie behaftet. Kaliumwerte bedürfen auch der Kontrolle bei einer Anwendung bei Patienten mit Nierenerkrankungen und Herzinsuffizienz. Aliskiren ist zurzeit nicht zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz. Es sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III-IV) angewendet werden.

Die Mehrheit der Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit von Aliskiren hatte eine kurz- bis mittelfristige Behandlungsdauer. Daten aus längerfristig angelegten randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit liegen nur in begrenztem Umfang vor.

Für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist, könnte Aliskiren eine Therapieoption darstellen. Dabei sind jedoch die folgenden Aspekte zu berücksichtigen:

- (1.) Es ist bislang ungeklärt, ob eine Blockierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) am Startpunkt überhaupt einen Vorteil darstellt.
- (2.) Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit liegen im Gegensatz zu preiswerteren Therapiealternativen für Aliskiren nicht vor.

(3.)Die Einnahme soll gemäß Zulassung mit einer leichten Mahlzeit und zur gleichen Tageszeit erfolgen, was eine hohe Kooperation des Patienten erforderlich macht.

## ☒ Kosten

Es ergeben sich die folgenden Tages- bzw. Jahrestherapiekosten im Vergleich zu anderen Antihypertensiva (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Therapiekostenvergleich**

Wirkstoff	Dosis*	Tagestherapiekosten**	Jahrestherapiekosten**
<b>Renin-Antagonist</b>			
Aliskiren	150 - 300 mg	1,16 - 1,37 €	423 - 500 €
<b>Sartane, z. B.</b>			
Irbesartan	150 - 300 mg	0,93 - 1,12 €	342 - 410 €
Candesartan	8 - 32 mg	0,86 - 1,23 €	313 - 450 €
Valsartan	80 - 320 mg	0,81 - 1,18 €	296 - 431 €
<b>ACE-Hemmer, z. B.</b>			
Lisinopril	5 - 40 mg	0,15 - 0,40 €	54 - 146 €
Enalapril	5 - 40 mg	0,15 - 0,25 €	54 - 91 €
Ramipril	2,5 - 10 mg	0,14 - 0,18 €	51 - 66 €
<b>Beta-Blocker, z.B.</b>			
Atenolol	50 - 100 mg	0,19 - 0,25 €	71 - 93 €
Bisoprolol	5 - 10 mg	0,14 - 0,17 €	53 - 62 €
Metoprolol	50 - 200 mg	0,13 - 0,25 €	49 - 91 €
<b>Ca-Antagonisten, z.B.</b>			
Nitrendipin	20 - 40 mg	0,16 - 0,32 €	59 - 118 €
Amlodipin	5 - 10 mg	0,15 - 0,17 €	55 - 63 €
<b>Diuretika, z. B.</b>			
Hydrochlorothiazid	12,5 - 25 mg	0,15 - 0,16 €	54 - 60 €
Torasemid	2,5 - 5 mg	0,15 - 0,17 €	54 - 63 €
Furosemid	40 mg	0,14 €	53 €
Preisstand (Lauertaxe): 15. März 2010			
* nach Fachinformation			
** errechnet auf Basis des Preises der größten verfügbaren Packung (N3) bzw. Festbetrag			

## ☒ Wirkungen

Aliskiren ist ein oral wirksamer, direkter und selektiver Inhibitor des humanen Renins zur Behandlung der essenziellen Hypertonie. Bei Aliskiren handelt es sich um ein Wirkprinzip, das am Startpunkt des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) eingreift: Dieses spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulation des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, des Natriumgleichgewichts und der Herz-Kreislauf-Funktion. Durch die Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I, welches das Vorläufermolekül des Vasokonstriktors Angiotensin II ist. Die Reninaktivität im Plasma sinkt ebenso wie die Spiegel von Angiotensin I und II. Dies führt zur Senkung des Blutdrucks. Die orale Bioverfügbarkeit ist mit 2% bis 3% gering und wird durch fettreiche Nahrung erheblich verringert. Die maximale Konzentration im Blutplasma wird nach 1 bis 3 Stunden erreicht. Die mittlere Halbwertszeit von 40 Stunden ermöglicht die einmal tägliche Gabe.

## ☒ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Aliskiren wurde in einer Reihe von doppelblinden, randomisierten, kontrollierten, multizentrischen Studien untersucht. Bislang hatte die Mehrheit dieser Studien lediglich eine kurz- bis mittelfristige Behandlungsdauer. Randomisierte, kontrollierte klinische Studien mit einer Laufzeit von mehr als einem Jahr liegen noch nicht vor. Der direkte Vergleich mit anderen Antihypertensiva zeigte, dass der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren in der Monotherapie bei Patienten mit milder bis moderater Hypertonie

mit demjenigen von Sartanen, ACE-Hemmern, Betablockern oder Hydrochlorothiazid-Diuretika (HCTZ) vergleichbar ist. Zu den Studienergebnissen siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2:** Monotherapie - Vergleich Aliskiren mit anderen Antihypertensiva: Unterschied der Veränderung der mittleren Blutdruckwerte (diastolisch [msDBP] und systolisch [msSBP]) in mmHg gegenüber Studienbeginn

Phase-III-Studien - Beschreibung:	Dosierung Aliskiren	
	150 mg	300 mg
Vergleich Aliskiren mit Irbesartan 150 mg, 8 Wochen Behandlungsdauer	Veränderung msDBP	-0,4 <sup>ns</sup> -2,9 <sup>**</sup>
	Veränderung msSBP	1,1 <sup>ns</sup> -3,3 <sup>ns</sup>
Vergleich Aliskiren mit Ramipril 10 mg, Diabetespatienten, 8 Wochen Behandlungsdauer	Veränderung msDBP	-    -0,6 <sup>ns</sup>
	Veränderung msSBP	-    -2,7 <sup>*</sup>
Vergleich Aliskiren mit Lisinopril 10 mg bei Patienten $\geq$ 65 Jahre, 8 Wochen Behandlungsdauer	Veränderung msDBP	-0,8 <sup>ns</sup> -1,0 <sup>ns</sup>
	Veränderung msSBP	1,5 <sup>ns</sup> 0,4 <sup>ns</sup>
Vergleich Aliskiren mit HCTZ 25 mg, 12-Wochen-Werte (26 Wochen doppelblinde Gesamtbehandlungsdauer)	Veränderung msDBP	-    -2,0 <sup>***</sup>
	Veränderung msSBP	-    -2,8 <sup>***</sup>
Vergleich Aliskiren mit Atenolol 100 mg, 12 Wochen Behandlungsdauer	Veränderung msDBP	2,4 <sup>**</sup>
	Veränderung msSBP	-0,1 <sup>ns</sup>

**Erläuterungen:** <sup>ns</sup> = nicht signifikant; \* = p<0,05; \*\* = p<0,01; \*\*\* = p<0,001

**Quelle:** nach European Public Assessment Report - EPAR (Gradman et al. 2005, Uresin et al. 2007, Verdecchia et al. 2007, Schmieder et al. 2009, Dietz et al. 2008)

In Kombination mit Valsartan führten Aliskiren bzw. Hydrochlorothiazid (HCTZ) bei Patienten mit milder bis moderater Hypertonie zu einer vergleichbaren Blutdruckreduktion. Ebenso wurde kein Unterschied hinsichtlich der Höhe der Blutdrucksenkung zwischen Aliskiren plus HCTZ gegenüber Irbesartan bzw. Amlodipin ebenso jeweils in Kombination mit HCTZ beobachtet. Bei Patienten mit schwerer Hypertonie (diastolische Blutdruckwerte zwischen > 105 mmHg und < 120 mmHg) wurden unter Aliskiren plus HCTZ im Vergleich zu Lisinopril plus HCTZ die Blutdruckwerte in ähnlichem Ausmaß gesenkt. In zwei etwas längerfristigeren Studien (26-wöchige doppelblinde Behandlungsdauer)<sup>3</sup> wurde in den Behandlungsarmen mit Aliskiren eine statistisch signifikant ausgeprägtere Blutdrucksenkung als in den Kontrollgruppen beobachtet. Die klinische Relevanz des Unterschieds ist unklar. Zu den Ergebnissen im Einzelnen siehe Tabelle 3.

<sup>3</sup> Die EMA fordert in ihren Prinzipien für die klinische Evaluation von neuen Antihypertensiva, länger dauernde Studien (6 Monate oder mehr) durchzuführen, um u.a. die Aufrechterhaltung der Blutdrucksenkung zu zeigen (EMA. Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs. June 2000).

**Tabelle 3:** Kombinationstherapie - Vergleich von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva: Unterschied der Veränderung der mittleren Blutdruckwerte (diastolisch [msDBP] und systolisch [msSBP]) in mmHg gegenüber Studienbeginn

Phase-III-Studien - Beschreibung:	msDBP	msSBP	
Aliskiren plus Valsartan versus HCTZ plus Valsartan, Patienten mit milder bis moderater Hypertonie, 8 Wochen Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 150 mg, Valsartan 160 mg, HCTZ 12,5 mg)	1,4 <sup>ns</sup>	2,2 <sup>ns</sup>	
Aliskiren plus HCTZ gegenüber Lisinopril plus HCTZ, Patienten mit schwerer Hypertonie, 8 Wochen Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 150 mg bzw. 300 mg, Lisinopril 20 mg bis 40 mg, HCTZ 25 mg)	1,6 <sup>ns</sup>	2,3 <sup>ns</sup>	
Aliskiren plus HCTZ im Vergleich zu Irbesartan plus HCTZ bzw. Amlodipin plus HCTZ, adipöse Patienten mit milder bis mäßiger Hypertonie, 8-Wochen-Werte (12 Wochen Gesamtbehandlungsdauer), (Dosierungen: Aliskiren 300 mg, Irbesartan 300 mg, HCTZ 25 mg, Amlodipin 10 mg)	Aliskiren vs. Irbesartan	-0,6 <sup>ns</sup>	-0,4 <sup>ns</sup>
	Aliskiren vs. Amlodipin	-1,6 <sup>ns</sup>	-2,2 <sup>ns</sup>
Aliskiren plus Amlodipin versus HCTZ plus Amlodipin, Patienten mit milder bis mäßiger Hypertonie, Werte nach 26 Wochen doppelblinder Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 300 mg, HCTZ 25 mg, Amlodipin 5 mg bzw. 10 mg)	-1,2 <sup>**</sup>	-1,7 <sup>*</sup>	
Aliskiren plus HCTZ gegenüber Ramipril plus HCTZ, Patienten mit milder bis mäßiger Hypertonie, 26 Wochen Behandlungsdauer (Dosierungen: Aliskiren 150 mg bzw. 300 mg, Ramipril 5 mg bzw. 10 mg, HCTZ 12,5 mg bzw. 25 mg)	-1,2 <sup>*</sup>	-2,6 <sup>**</sup>	

**Erläuterungen:** <sup>ns</sup> = nicht signifikant; \* = p<0,05; \*\* = p<0,01

**Quelle:** nach European Public Assessment Report – EPAR (Pool et al. 2007, Strasser et al. 2007, Jordan et al. 2007, Schmieder et al. 2009, Andersen et al. 2008)

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in den bislang vorliegenden direkten Vergleichsstudien Aliskiren im Vergleich zu einer Therapie mit Diuretika, ACE-Hemmern, Sartanen, Calciumantagonisten und Betablockern hinsichtlich der blutdrucksenkenden Wirkung nicht unterlegen ist. Studien zur Senkung der Mortalität und Verhinderung von Folgeschäden fehlen. Nach Angaben der EMA gibt es keine alters- oder geschlechtsabhängigen Unterschiede hinsichtlich der blutdrucksenkenden Wirksamkeit von Aliskiren. Es liegt keine Evidenz vor, Aliskiren einer Therapie mit anderen Klassen von Antihypertensiva vorzuziehen.

#### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Aliskiren wurde gemäß des öffentlichen Bewertungsberichtes der EMA in den klinischen Studien insgesamt gut vertragen: Diarrhö war das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis und trat bei Patienten unter Aliskiren-Therapie doppelt so häufig auf wie unter Behandlung mit Placebo (2,4% versus 1,2% der Patienten). In Untersuchungen an Ratten und Mäusen wurden dosisabhängig epitheliale Schleimhauthyperplasien mit und ohne Erosionen bzw. Ulzerationen beobachtet. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde (U.S. Food and Drug Administration, FDA) hat den Hersteller von Aliskiren verpflichtet, einen möglichen Einfluss von Aliskiren auf die Entstehung von kanzerösen und präkanzerösen Veränderungen des Kolons in einer klinischen Studie nach Zulassung (Phase-IV-Studie) nach mindestens 12 Monaten Behandlungsdauer zu untersuchen (FDA 2007). Publierte Daten dieser Studie liegen derzeit noch nicht vor.

Husten, die am zweithäufigsten beobachtete Nebenwirkung, trat bei Aliskiren-Patienten deutlich seltener auf als bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden (1,0% im Vergleich zu 3,8% der Patienten). Das Auftreten einer Hyperkaliämie im Rahmen einer

Aliskiren-Monotherapie war selten. In der Kombination mit ACE-Hemmern oder Valsartan war dies jedoch etwas häufiger zu beobachten. Mit einem erhöhten Hyperkaliämierisiko ist damit bei Patienten zu rechnen, die andere das Renin-Angiotensin-System hemmende Arzneimittel (ACE-Hemmer, Sartane) erhalten. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetespatienten. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III-IV) sollte Aliskiren gemäß Fachinformation nur mit Vorsicht angewendet werden.

Die Anwendung von Aliskiren bei Patienten unter dem 18. Lebensjahr wird nicht empfohlen. Aliskiren ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile sowie bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciclosporin und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (Chinidin, Verapamil). Ebenso ist die Gabe von Aliskiren bei Schwangeren im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester kontraindiziert. Weiterhin ist Aliskiren kontraindiziert bei Patienten, die in der Vergangenheit unter Aliskiren ein Angioödem entwickelt haben bzw. bei denen ein Angioödem neu auftrat. Wie andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (ACE-Hemmer, Sartane) sollte Aliskiren auch nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters und von Frauen, die eine Schwangerschaft planen, angewendet werden.

Insbesondere für die folgenden Patientengruppen liegen keine Daten zur Sicherheit von Aliskiren vor: Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, schwangere oder stillende Patientinnen, Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung, bekannten bzw. bestehenden kardio- oder zerebrovaskulären Erkrankungen oder sekundärer Hypertonie.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## Atypische Neuroleptika

Beschluss vom: 13.05.2002

In Kraft getreten am: 22.06.2002

BAnz. 2002, Nr. 112 vom 21. Juni 2002, S. 13 580

### ☒ Indikation

Eine allgemein gültige Definition eines „atypischen“ Neuroleptikums gibt es nicht. Zu den Charakteristika werden im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika u.a. ein geringeres Risiko akuter und chronischer, überwiegend extrapyramidaler Bewegungsstörungen, eine höhere Effektivität in der Behandlung so genannter Negativsymptome sowie von (gegenüber klassischen Neuroleptika) therapieresistenten schizophrenen Psychosen gezählt. Für diesen Hinweis werden als "atypisch" Substanzen bezeichnet, die so von Herstellern und in der Fachliteratur klassifiziert werden.

Dazu gehören zurzeit:

Amisulprid (z.B. Solian<sup>®</sup>), Clozapin (z.B. Clozapin-neuraxpharm<sup>®</sup>, Elcrit<sup>®</sup> oder Leponex<sup>®</sup>), Olanzapin (z.B. Zyprexa<sup>®</sup>), Quetiapin (z.B. Seroquel<sup>®</sup>), Risperidon (z.B. Risperdal<sup>®</sup>). Zotepin (z.B. Nipolept<sup>®</sup>) wird überwiegend nicht den atypischen Neuroleptika zugeordnet.

Die meisten Präparate sind nur in oraler Darreichung im Handel, Leponex<sup>®</sup> und Zyprexa<sup>®</sup> sind auch als Injektionslösung verfügbar.

Zugelassene Indikationen sind die Behandlung akuter und/oder chronischer Formen schizophrener Psychosen. Das bei schizophrenen Psychosen nur für chronische Krankheitszustände und Rezidivprophylaxe zugelassene Risperidon ist zudem für die Indikationen chronische Aggressivität und psychotische Symptome bei Demenz und Verhaltensstörungen in Form von Impulssteuerungsstörungen mit selbst-/ fremdaggressivem oder behandlungsbedürftigem störenden Verhalten bei Intelligenzminderung oder Intelligenz im unteren Normbereich zugelassen.

### ☒ Wirkung

Die spezifischen therapeutischen Charakteristika sowie das besondere Nebenwirkungsprofil der atypischen Neuroleptika scheinen durch die Blockade D<sub>2</sub>-artiger (= D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>- und D<sub>4</sub>-) Dopamin-Rezeptoren, ihre Affinität zu verschiedenen 5-HT- bzw. mACh-Rezeptoren und deren Relation zueinander, verbunden mit topographisch bevorzugten Bindungen, hervorgerufen zu werden. Die Interaktion mit weiteren Neuronensystemen und Rezeptoren dürfte substanzspezifische Effekte bewirken.

### ☒ Wirksamkeit

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit der atypischen Neuroleptika untersucht, wobei die überwiegende Anzahl der Studien vergleichend zu Haloperidol durchgeführt wurden. Global wird angeführt, dass die antipsychotische Wirksamkeit der atypischen Neuroleptika bezüglich der sog. Positivsymptomatik (Wahn, Halluzinationen, Verhaltensstörungen etc.) vergleichbar derjenigen von Haloperidol sei, wohingegen die sog. Negativsymptomatik (Affektverflachung, Anhedonie, Antriebsstörung, sozialer Rückzug etc.) von einigen Präparaten signifikant besser beeinflusst werde. Das Nebenwirkungsprofil wird als günstiger dargestellt. Klinisch relevante Unterschiede einzelner Präparate sind dabei zu beachten.

**Amisulprid** ist ein substituiertes Benzamid mit hoher Affinität zu dopaminergen D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptorsubtypen, die dosisabhängig insbesondere im limbischen System und weniger striatal ausgeprägt ist. Eine Affinität zu anderen Rezeptoren besteht nicht. Es wurde in mehreren doppelblinden Vergleichsstudien bei Patienten mit akuter schizophrener Symptomatik (Exazerbationen, akute Schizophrenien) und mit chronischer, stabiler

Negativsymptomatik gegen Placebo, Haloperidol, Flupentixol und Risperidon verglichen. Bezüglich der Wirkung auf die Positivsymptomatik war Amisulprid dem Haloperidol und Flupentixol bei signifikant weniger Nebenwirkungen und dem Risperidon bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil vergleichbar, insbesondere traten weniger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (EPS) auf. Bei Patienten mit chronisch schizophrener Negativsymptomatik zeigte sich unter Amisulprid eine signifikante Besserung im Vergleich zu Placebo, eine Änderung der positiven Symptome war bei dieser Patientengruppe allerdings nicht signifikant.

**Clozapin** ist ein Dibenzodiazepin mit einem vielfältigen Rezeptorprofil. Es gilt als Prototyp eines atypischen Neuroleptikums und steht seit Jahren zur Verfügung. Wegen des gehäufteten Auftretens von Agranulozytosen darf Clozapin allerdings nur unter der Einschränkung einer kontrollierten Anwendung eingesetzt werden, wenn Patienten auf andere vergleichbare Medikamente nicht ansprechen oder sie diese nicht vertragen [Fachinfo]. Es besitzt einen besonderen Stellenwert in der Behandlung von Patienten, die unter untolerierbaren EPS leiden. Auch die antipsychotische Wirksamkeit bei einer selektierten Gruppe therapierefraktärer Patienten war in einer Dosierung von bis zu 900 mg/d im Vergleich zu Chlorpromazin (bis zu 1800 mg/d) besser, außerdem zeigten sich in einigen Studien Verbesserungen der Negativsymptomatik.

**Olanzapin** ist ein Thienobenzodiazepinderivat und besitzt eine ähnliche chemische Struktur wie Clozapin. Es reagiert mit einer größeren Anzahl von Rezeptorsystemen. In drei placebokontrollierten bzw. Studien mit wirksamer Vergleichssubstanz zeigte sich eine signifikant überlegene Besserung sowohl der negativen als auch der positiven Symptome akut Erkrankter [Fachinfo]. In der Beeinflussung positiver Symptome war es in einer mittleren und höheren Dosierung (7,5-17,5 mg/d) dem Haloperidol (10-20 mg/d) vergleichbar, wobei die negativen Symptome bei der Hochdosierung (12,5-17,5 mg/d) im Vergleich signifikant reduziert waren. Diese bessere Wirkung auf die Negativsymptome zeigte sich signifikant in der niedrigeren Dosierung (2,5-7,5 mg/d) nur im Vergleich zu Placebo. Extrapyramidale Nebenwirkungen traten unter allen drei Dosierungen seltener als unter Haloperidol auf und waren in der Dosierung von 10 mg Olanzapin nicht höher als bei Placebo. Ungünstig auf die Compliance kann sich eine Gewichtszunahme auswirken. Alle Studienergebnisse müssen wegen der hohen Abbruchraten relativiert werden und lassen keine sicheren Schlussfolgerungen zu.

**Quetiapin** ist ein Dibenzothiazepinderivat. Es interagiert mit einem breiten Spektrum von Neurotransmitter-Rezeptoren [Fachinfo]. Es ist erst seit Februar 2000 auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar. Die relevanten Studien hatten auffallend hohe Abbruchraten, so dass die Ergebnisse mit Zurückhaltung zu bewerten sind. Vier kontrollierte klinische Doppelblindstudien zur Wirksamkeit bei akut Erkrankten zeigen, dass (im Vergleich zu Placebo) eine signifikante Besserung der Positiv- und Negativsymptomatik nur bei einer Tagesdosis von 750 mg (versus 250 mg) nachgewiesen wurde. Widersprüchlich ist daher das Ergebnis der Dosisfindungsstudie, der zufolge auch Tagesdosierungen von 150, 300 und 600 mg signifikant wirksamer als Placebo hinsichtlich der Negativsymptomatik waren. Im Vergleich zu Haloperidol zeigte sich Quetiapin hier bezüglich der Positiv- und Negativsymptomatik nicht überlegen. Der Vergleich mit Chlorpromazin (bis 750 mg/d) ließ einen positiven Trend, jedoch keine signifikante Überlegenheit erkennen. Die Wirksamkeit der Langzeitbehandlung mit Quetiapin wurde noch nicht in verblindeten klinischen Studien überprüft [Fachinfo]. Behandlungsbedürftige extrapyramidale Nebenwirkungen wurden nicht häufiger als unter Placebo gesehen. Mundtrockenheit und Schläfrigkeit traten allerdings signifikant häufiger im Vergleich zu klassischen Neuroleptika auf. Der Prolaktinspiegel wird unter Quetiapin nicht erhöht.

**Risperidon** ist ein Benzisoxazolderivat. Es gehört zu den ersten atypischen Neuroleptika. Mehrere Studien erbrachten den Nachweis der Wirksamkeit des Präparates auf die Negativ- und Positivsymptomatik akut erkrankter Schizophrener. Signifikante Besserungen allerdings fraglich klinischer Relevanz wurden gegenüber Haloperidol und Placebo festgestellt, wobei

mittlere Dosierungen (4-8 mg/d) offenbar besser zur Behandlung der Negativsymptome geeignet sind, was auch durch eine Metaanalyse im Vergleich zu Haloperidol, Perphenazin und Zuclopenthixol erhärtet wurde.

## ☒ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Für das Nebenwirkungsprofil der Neuroleptika sind vermutlich die unterschiedlichen Bindungsprofile der dopaminergen, serotonergen und adrenergen Rezeptoren ausschlaggebend. Ganz im Vordergrund der Nebenwirkungen „typischer“ Neuroleptika stehen die in hohem Prozentsatz auftretenden EPS. Deren Ausprägung wird als eines der entscheidenden Kriterien für die Eingruppierung des Arzneimittels in die Gruppe der atypischen Neuroleptika gesehen. Zwar ist bei diesen die Häufigkeit von EPS deutlich geringer als unter den "typischen" Neuroleptika, doch sind auch bei den atypischen (teilweise dosisabhängig) extrapyramidale Symptome und Spätdyskinesien beschrieben.

Das breite Spektrum sonstiger Nebenwirkungen atypischer Neuroleptika ist stark präparatespezifisch und umfasst sowohl zentralnervöse, als auch kardiovaskuläre, endokrinologische, hämatologische, hepatische, dermatologische und allergische Risiken, die bei einigen Präparaten umfangreiche Vorsichtsmaßnahmen erfordern, bei anderen (Sertindol, z.B. Serdolect®) zum Ruhen der Zulassung geführt haben.

Bei allen atypischen Neuroleptika mit Ausnahme von Clozapin kann es zu Spätdyskinesien und selten zu einem malignen neuroleptischen Syndrom kommen.

Die wichtigsten weiteren Nebenwirkungen sind:

Bei **Amisulprid** können Schlaflosigkeit, Angst, Agitiertheit, Schläfrigkeit und Schwindel sowie gastrointestinale Störungen auftreten. Außerdem kommt es in mäßiger Ausprägung neben EPS zu einem Prolaktinanstieg.

Bei **Clozapin** sind neben der Agranulocytose, die zu den Bedingungen einer kontrollierten Anwendung führte, vor allem das mögliche Auftreten von Krampfanfällen, Gewichtszunahme, Hypersalivation, Sedierung, kardiovaskulären Veränderungen und anticholinergen Symptomen zu beachten. Selten wurden schwere Hypoglykämien beobachtet.

Bei **Olanzapin** gilt dies für anticholinerge Effekte und vor allem Gewichtszunahmen und Schläfrigkeit. Auch wurde in bis zu 10 % der Anwendungen über Schwindelgefühle, Appetitzunahme, periphere Ödeme und orthostatische Hypotonie geklagt.

**Quetiapin** bewirkt häufig (über 10% der Anwendungen) eine Schläfrigkeit, mäßig ausgeprägt (1-10%) kam es zu einer Gewichtszunahme, zu Leukopenien und anticholinergen Symptomen.

Unter **Risperidon** können häufig Schlaflosigkeit, Agitation, Angstzustände und Kopfschmerzen auftreten, seltener auch Somnolenz, Konzentrationsstörungen, sexuelle Störungen, auch kann es ebenfalls zu einer Gewichtszunahme, einem Prolaktinanstieg, und (z. T. dosisabhängig) zu EPS kommen.

Interaktionen mit zentralnervös oder kardial wirksamen Präparaten (Anticholinergika, Sympathomimetika, Antihypertensiva, Antiarrhythmika, Psychopharmaka, Hypnotika, Alkohol, etc.) müssen bei allen atypischen Neuroleptika beachtet werden.

Die Liste der Kontraindikationen umfasst neben der bei allen erwähnten Präparaten zu beachtenden Überempfindlichkeit gegenüber Wirk- oder Inhaltsstoffen:

- bei Amisulprid prolaktinabhängige Tumore, Phäochromozytom, Patienten unter 18 und über 65 Jahren.

- bei Clozapin eine medikamentöse Blutbildschädigung in der Anamnese (mit Ausnahme durch Zytostatika), Erkrankungen des Blutes oder blutbildenden Systems, akute Vergiftungen mit zentralwirksamen Substanzen, ungenügend kontrollierte Epilepsie, Kreislaufkollaps, vergiftungsbedingte Psychosen und Bewusstseinsstörungen, schwere Herz-, Gallengangs- oder Nierenerkrankungen, aktive Lebererkrankungen, Darmatonie.
- bei Olanzapin ein bekanntes Risiko eines Engwinkelglaukoms.
- bei Quetiapin die gleichzeitige Verabreichung von Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie HIV-Protease-Hemmern, Antimykotika vom Azol-Typ, Erythromycin, Clarithromycin und Nefazodon.
- bei Risperidon eine bestehende, nicht durch Arzneimittel bedingte Hyperprolaktinämie, Kinder und Jugendliche.

### ☒ Empfehlungen zur Wirtschaftlichkeit und Verordnungsweise

Kriterien für den differenzialtherapeutischen Einsatz der atypischen und der typischen Neuroleptika resultieren insbesondere aus deren unterschiedlicher Wirksamkeit bezogen auf die Minussymptomatik und die produktive Symptomatik sowie dem jeweiligen Nebenwirkungsprofil.

Eine generelle Bevorzugung der atypischen Neuroleptika ist derzeit nicht begründet, zumal zum gegenwärtigen Zeitpunkt Studien mit einem genügend langen Beobachtungszeitraum und Vergleichsuntersuchungen der atypischen Neuroleptika untereinander fehlen und die Bewertungen der Präparate durch die Fachkreise (Psychiater, Pharmakologen) und die Cochrane Collaboration teilweise kontrovers sind. Das geeignete Präparat muss anhand des Evaluationsstands individuell unter Berücksichtigung patientenspezifischer Besonderheiten ausgewählt werden.

Die therapeutische Breite der Neuroleptika ist wegen deren breitgefächelter Rezeptorenwirkung durch Nebenwirkungen eingeengt. Erregte Patienten mit akuter psychotischer Symptomatik sind eher mit klassischen Neuroleptika in hohen Dosen zu behandeln.

Der generelle Einsatz der mit sehr viel höheren Kosten verbundenen atypischen Neuroleptika ist bei der Akutbehandlung schizophrener Patienten medizinisch nicht gerechtfertigt.

Er ist am ehesten dann gerechtfertigt, wenn eine starke individuelle Disposition (beispielsweise EPS in der Vorgeschichte) für die Nebenwirkungen der typischen Neuroleptika vorliegt, eine ausgeprägte Negativsymptomatik oder eine Therapieresistenz gegenüber den typischen Antipsychotika besteht. Auch eine absehbar langfristige, kontinuierlich mittel- bis hochpotent erforderliche neuroleptische Therapie spricht für den Einsatz atypischer Neuroleptika, dies trifft auch für Erstmanifestationen einer schizophrenen Psychose zu.

Einschränkungen der Anwendbarkeit der atypischen Neuroleptika resultieren aus dem Fehlen parenteraler Zubereitungen (mit Ausnahme von Clozapin und Olanzapin) und unter dem Gesichtspunkt der Compliance aus der fehlenden Möglichkeit einer Depotmedikation. Auch sind ihre besonderen Nebenwirkungsprofile zu beachten, die sich durchaus ungünstiger als diejenigen der typischen Neuroleptika auswirken können (z.B. Gewichtszunahme). Auf Grund vieler Studien ist jedoch anzunehmen, dass wahrscheinlich die extrapyramidalen Nebenwirkungen neben der fehlenden Krankheitseinsicht den Hauptgrund für eine Non-Compliance der Patienten darstellen.

Für die in der Praxis verbreitet vorliegenden Indikationen wie organische Psychosen, wahnhaftige Störungen, vorübergehende akute Psychosen, psychomotorische Erregungszustände, aber auch Erbrechen, Dyskinesien und Manien liegen derzeit weder eine Zulassung noch umfangreiche Evaluationen vor. Die Anwendung atypischer Neuroleptika bei diesen Erkrankungen bzw. Symptombildern ist somit allenfalls empirisch begründet.

Beim Überwiegen positiver Symptome oder akuten Re-Exazerbationen und starker Erregung sollten in erster Linie typische Neuroleptika eingesetzt werden, die beim Auftreten von Nebenwirkungen durch andere typische (ggfs. auch atypische) Neuroleptika zu ersetzen sind. So könnten beispielsweise früh auftretende EPS das Umsetzen auf ein anderes, niedrigpotentes Neuroleptikum - sofern das Krankheitsbild dies zulässt - oder ansonsten auf ein atypisches Neuroleptikum erforderlich machen. Umgekehrt können die Nebenwirkungen von atypischen Neuroleptika auch den Einsatz von typischen Neuroleptika erforderlich machen. Die durch Erfahrungen gestützte Vermutung, dass Substanzen, die nur in geringem Maße früh einsetzende EPS hervorrufen, auch ein geringes Potenzial zur Auslösung einer Spätdyskinesie besitzen, ist wahrscheinlich richtig, aber nicht gesichert.

Auch bei kurzfristig erforderlicher neuroleptischer Therapie (etwa bei nicht zugelassenen, aber verbreitet praktizierten Indikationsbereichen) ist in der Regel eine Therapie mit typischen Neuroleptika ausreichend und angemessen.

**☒ Kosten**

Die täglichen Kosten der atypischen Neuroleptika sind um ein Vielfaches (bis 17 fach) höher als diejenigen des in den Studien meist als Referenz eingesetzten Haloperidol:

Haloperidol		Tagesdosis (TD) von 10 mg:	ca. € 00,51
Zotepin	Nipolept®	TD von 150 mg:	€ 01.55
Amisulprid:	Solian®	TD von 400 mg:	€ 4,93
Clozapin:	Clozapin-neuraxpharm®	TD von 400 mg:	€ 3,54
Clozapin:	Elcrit®	TD von 400 mg:	€ 3,60
Clozapin:	Leponex®	TD von 400 mg:	€ 4,64
Olanzapin:	Zyprexa®	TD von 10 mg:	€ 7,13
Quetiapin:	Seroquel®	TD von 450 mg:	€ 8,65
Risperidon:	Risperdal®	TD von 5 mg:	€ 7,10

Stand: 15.09.2001

Ein bevorzugter Einsatz eines Präparates alleine unter Wirtschaftlichkeitsgesichtspunkten ist aufgrund der unterschiedlichen Wirk- und Nebenwirkungsprofile nicht angezeigt.

Diese Angebotsversion ist nicht mehr in Kraft.

## Azathioprin

zur Behandlung der Multiplen Sklerose (Imurek®)

Beschluss vom: 03.05.2001

In Kraft getreten am: 24.08.2001

BAnz. 2001, S. 18 422/ 18 424

### ☒ Indikation

Azathioprin-haltige Arzneimittel sind für den Einsatz zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen und zur Behandlung verschiedener Autoimmunkrankheiten zugelassen, wobei seit September 2000 auch die Multiple Sklerose (MS) zu den zugelassenen Anwendungsgebieten von Imurek® zählt.

### ☒ Wirkungen

Azathioprin ist ein Purinanalogon, welches im Organismus zu 6-Mercaptopurin (6-MP) und Methylnitroimidazol verstoffwechselt wird. Beide Metaboliten sollen immunsuppressiv wirken. Aus 6-MP entstehen Mercaptonukleotide. Durch Konkurrenz mit DNS-Bausteinen hemmen sie Lymphozyten-Differenzierung und -Aktivierung. Es zeigte sich v.a. ein Effekt auf CD8+ T-Zellen, NK-Zellen und B-Lymphozyten. Blutuntersuchungen erbrachten einen Abfall der TNF- $\alpha$ -Konzentrationen und einen Anstieg der "suppressor-inducer"-Lymphozyten. Die hieraus resultierende immunsuppressive Wirkung beruht höchst wahrscheinlich auf einer Dämpfung von zellvermittelten Hypersensitivitätsreaktionen und Antikörperproduktion; diese Wirkung tritt jedoch erst frühestens nach 2 - 5 Monaten ein.

### ☒ Wirksamkeit

In einer Metaanalyse wurden 7 Einzel- und Doppelblindstudien zur Wirksamkeit des Azathioprin bei Multipler Sklerose erfasst und insgesamt 793 Krankheitsfälle ausgewertet. Die Patienten waren mindestens 1 (n = 719), 2 (n = 563) bzw. 3 Jahre (n = 459) mit Azathioprin oder Placebo behandelt worden. Alle Verlaufsformen der MS waren vertreten. Bewertet wurden 1. die v.a. in der Kurtzke Disability Status Scale (DSS) gemessene Verschlechterung, 2. die Reduktion der Schubzahl verglichen mit der erwarteten Schubrate. Es kam nach 2- bzw. 3-jähriger Behandlung zu einer noch nicht signifikanten Reduktion der Krankheitsprogression ( $p < 0,06$  bzw.  $p < 0,09$ ). Die Schubrate wurde auf Signifikanzniveau reduziert, wobei die ermittelten Zahlen einer Reduktion der Schubrate von etwa 30 - 40 % entsprachen (nach 1 Jahr:  $p < 0,01$ , nach 2 Jahren:  $p < 0,001$ , nach 3 Jahren:  $p < 0,01$ ). Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Doppelblindstudie im Wesentlichen bestätigt. Eine retrospektive - und damit weniger aussagekräftige - MRT-Studie zeigte eine 39%ige Reduktion der Zahl zerebraler Entzündungsherde nach Azathioprin verglichen mit einer unbehandelten Kontrollgruppe.

### ☒ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen von Azathioprin sind allgemeines Krankheitsgefühl, gastrointestinale Funktionsstörungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Leibschmerzen, seltener Anstieg der Leberwerte), Pankreatitis, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Gelenkschmerzen, Blutdruckabfälle. Sie treten meistens schon frühzeitig nach Behandlungsbeginn auf und machen oft einen Therapieabbruch erforderlich. Später werden knochenmarksuppressive Effekte - Leukopenie, seltener Thrombozytopenie oder Anämie - erkennbar. Sie entwickeln sich insbesondere, wenn gleichzeitig Allopurinol gegeben wird. In solchen Fällen ist also eine Dosisreduktion erforderlich. Als weitere

unerwünschte Wirkungen sind erhöhtes Infektionsrisiko, seltene interstitielle Pneumonien und Alopezie bekannt.

Folgende Sicherheitsmaßnahmen werden gefordert: 1. Ausschluss von Schwangerschaft und Stillzeit bei Beginn der Azathioprintherapie; während der Therapie soll eine sichere Antikonzeption gewährleistet sein. 2. Regelmäßige Kontrolle von Differential-Blutbild und Leberwerten, die zunächst wöchentlich, später nur noch monatlich erfolgen sollen. 3. Therapieeinstellung auf eine Zielgröße der Leukozytenzahlen (600 - 1200 Lymphozyten pro  $\text{mm}^3$  bzw. Leukozyten  $< 3500/\text{mm}^3$ ). 4. Bei Leukozytenwerten unter  $3500/\text{mm}^3$  ist eine 50%ige Dosisreduktion erforderlich, Werte unter  $3000/\text{mm}^3$  machen eine Therapiepause bis zum Anstieg über  $4000/\text{mm}^3$  erforderlich.

Als Spätfolge der Azathioprintherapie ist ein leicht erhöhtes Malignomrisiko zu beachten. Eine Fall-Kontroll-Studie über das Krebsrisiko bei MS-Patienten, die mit Azathioprin über 5 - 10 Jahre behandelt worden waren, erbrachte ein Risikoerhöhung bei Applikationsdauer unter 5 Jahren auf 1,3, zwischen 5 und 10 Jahren auf 2,0 und über 10 Jahren auf 4,4. Auf der Basis dieser Ergebnisse wird das Krebsrisiko für MS-Patienten während der ersten Behandlungsjahre für unbedeutend eingeschätzt; erst nach über 10jähriger kontinuierlicher Azathiopringabe in therapieüblichen Dosen könnte sich ein erhöhtes Krebsrisiko ergeben.

#### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

In einer vergleichenden Darstellung wurde gezeigt, dass für das Kriterium „Verminderung der Schubzahl“ durch Azathioprin vergleichbare Ergebnisse erreicht werden können wie durch neuere Therapieprinzipien, zu denen Interferon-beta und Glatirameracetat gehören. Eine signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression ist für Azathioprin nicht belegt. Für i.v. Immunglobulin liegt eine Zulassung zur Behandlung der MS nicht vor.

Die Gabe von Azathioprin bei Multipler Sklerose ist vielfach sinnvoll. Die Zielgruppe sind Patienten mit schubförmiger multipler Sklerose, wenn eine immunprophylaktische Therapie angezeigt ist und eine Therapie mit Beta-Interferon nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde. Der Vorteil einer oralen Anwendung ist gegeben. Die Startdosis besteht aus 2,5 mg/kg KG, gegeben in 2 oder 3 Einzeldosen. Die weitere Therapiesteuerung erfolgt nach Verträglichkeit und insbesondere den o.a. hämatologischen Kriterien. Der Nutzen einer Kombinationstherapie von Azathioprin mit Interferon-beta-1 ist nicht belegt und Gegenstand der klinischen Forschung.

#### ☒ Kosten

Der Kostenvergleich zwischen Azathioprin und Interferon-beta erbringt in etwa um den Faktor 10 günstigere Jahrestherapiekosten für Azathioprin.

Glatirameracetat ist in Deutschland zur Zeit noch nicht zugelassen, hat aber kürzlich im dezentralen EU-Verfahren die Zulassung für Großbritannien erhalten und kann im Rahmen des § 73 AMG im Einzelfall durch jede öffentliche Apotheke bezogen werden.

Interferon $\beta$ 1-a	Avonex®	6 Mio I.E. i.m. 1x/Woche	14.804,97 Euro/Jahr
Interferon $\beta$ 1-a	Rebif®	6 Mio I.E.s.c. 3x/Woche	16.207,44 Euro/Jahr
Interferon $\beta$ 1-b	Betaferon®	9,6 Mio I.E.s.c. jeden 2. Tag	14.793,21 Euro/Jahr
Glatirameracetat	Copaxone®	20 mg/d s.c.	z. Z. ca. 11.452,94 Euro/Jahr.*

Azathioprin	(Imurek®)	2 – 3 mg/kg KG/d p.o.	2,5 mg, bei 70 kg KG: 1.619,77 Euro/Jahr**
-------------	-----------	--------------------------	---

\* Der Preis für Deutschland nach Markteinführung ist noch offen (evtl. zuzüglich Beschaffungskosten für den Import).

\*\* Anfallende Laborkosten sind hierbei nicht berücksichtigt.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## Becaplermin

(z. B. Regranex®)

Beschluss vom: 10.04.2000

In Kraft getreten am: 26.07.2000

BAnz. 2000, S. 14 469/ 14 470

### ☒ Indikation

Becaplermin ist zugelassen, in Verbindung mit einer "guten Wundbehandlung" die Granulation und dadurch Heilung von tiefen, neuropathischen, chronischen, diabetischen Ulcera bis zu maximal 5 cm<sup>2</sup> zu fördern. Es sollte immer mit "guter Wundbehandlung" mit initialem Debridement (um alle nekrotischen und/oder infizierten Gewebe zu entfernen), falls notwendig weiterem Debridement im Behandlungsverlauf und druckentlastenden Maßnahmen angewandt werden. Vor der Anwendung von Becaplermin sollten Wundinfektionen ausgeschlossen oder adäquat antibiotisch behandelt werden. Ebenso sollten radiologisch eine Osteomyelitis und eine periphere arterielle Verschlusskrankheit mittels Prüfung der Fußpulse oder anderer Untersuchungen ausgeschlossen oder, wenn vorhanden, behandelt werden.

Becaplermin wird in ein nicht-steriles, konserviertes Gel mit der Trägersubstanz Carmellose-Natrium eingebettet. Ein Gramm enthält 100 µg Wirkstoff. Becaplermin wird einmal täglich in einer durchgehenden dünnen Schicht auf die ulcerierte Fläche aufgetragen und mit einer mit Kochsalzlösung getränkten Auflage abgedeckt im Sinne einer feuchten Wundbehandlung.

### ☒ Wirkungen

Becaplermin ist ein rekombinanter humaner, homodimerer thrombozytärer Wachstumsfaktor (rhPDGF-BB - Platelet-derived growth factor), der durch die Insertion des Gens für die B-Kette des humanen thrombozytären Wachstumsfaktors in den Hefepilz *Saccharomyces cerevisiae* hergestellt wird. Der biologische Angriffspunkt entspricht der von endogenem PDGF; dazu gehört die Förderung der Zellrekrutierung (Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen) und die Proliferation von Zellen, die an der Wundreparatur beteiligt sind.

### ☒ Wirksamkeit

Zum Programm der Wirksamkeitsprüfung von Becaplermin gehörten vier kontrollierte, randomisierte Studien mit insgesamt 922 erwachsenen Patienten mit diabetischen, neuropathischen Ulcera an den unteren Extremitäten. 93% der Patienten litten unter Fußulcera, 7% der Ulcera waren im Bereich der Knöchel beziehungsweise der Beine lokalisiert. Die Ulcera bestanden wenigstens acht Wochen und erstreckten sich mindestens bis auf die Subkutis (Stadium III - IV gemäß der International Association of Enterostomal). Eine Ischämie wurde durch eine transkutane Sauerstoffmessung (T<sub>cp</sub>O<sub>2</sub> > 30 mmHg) ausgeschlossen ebenso wie Infektionen der Wunde bzw. Osteomyelitiden. Patienten mit malignen oder anderen wie diabetischen Erkrankungen wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten, die Strahlentherapie, Kortikosteroide, Immunsuppressiva oder Chemotherapeutika erhielten. Basis war eine "gute Wundbehandlung" mit initialem Debridement und, falls notwendig, weiteren im Behandlungsverlauf sowie eine Druckentlastung. Die maximal 20-wöchige Behandlung umfaßte die Applikation von Becaplermin einmal täglich und die feuchte Wundbehandlung zweimal täglich. Primärer Endpunkt der Studien war die komplette Abheilung.

Eine "Meta-Analyse" der europäischen Zulassungsbehörde EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) kommt zu dem Schluß, daß eine moderate

dosisabhängige Überlegenheit von Becaplermin gegenüber der alleinigen Trägersubstanz besteht, die Konzentration von 100 µg/g heilt lediglich 10% mehr Wunden nach 20 Wochen als die Trägersubstanz allein. Becaplermin erscheint wirksamer bei kleineren Wunden als bei größeren. Die Analyse zeigt, daß die Dauer des Ulcus eine negative Korrelation zur Heilung aufweist (länger bestehende Ulcera neigen zu einer geringeren Heilung).

Studie 90-22120-F, eine multizentrische, doppelblind Placebo-kontrollierte Studie mit 118 Patienten, die 30 µg Becaplermin, eine Konzentration, die nicht zugelassen ist (i.e. 100 µg), erhielten. Eine komplette Heilung erreichten 47,5% unter Becaplermin + "guter Wundbehandlung" und 24,6% unter Placebo + "guter Wundbehandlung".

Studie 92-22120-K, eine multizentrische, doppelblind Placebo-kontrollierte Studie mit 382 Patienten, die 1 : 1 : 1 (Becaplermin 100 µg + "gute Wundbehandlung" versus Becaplermin 30 µg + "gute Wundbehandlung" versus Placebo + "gute Wundbehandlung") randomisiert wurden. Eine komplette Heilung erreichten 49,6% versus 36,4% versus 34,6%. Nur die zugelassene Dosis von Becaplermin erwies sich als signifikant wirksamer gegenüber Placebo.

Studie PDGF-DBFT-001, eine multizentrische kontrollierte Studie mit 172 Patienten, die die Sicherheit und den Einfluß der Trägersubstanz auf die Wundheilung evaluierte. Die Patienten wurden 1 : 2 : 2 (Becaplermin 100 µg + "gute Wundbehandlung" versus "gute Wundbehandlung" versus Trägersubstanz + "gute Wundbehandlung") randomisiert. Eine komplette Heilung erreichten 44,1% unter Becaplermin versus 22,1% versus 35,7%. In dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Anzahl der geheilten Patienten unter Becaplermin gegenüber der Behandlung mit der Trägersubstanz oder einer "guten Wundbehandlung".

Studie PDGF-DBFT-002, eine multizentrische, Untersucher-verblindete, kontrollierte Studie mit 250 Patienten. Eine komplette Heilung erreichten unter Becaplermin 100 µg + "guter Wundbehandlung" 35,9% verglichen mit 32% unter alleiniger "guter Wundbehandlung". Die Differenz war statistisch nicht signifikant.

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Insgesamt war die Anzahl und Qualität der Nebenwirkungen vergleichbar mit denen in den Kontrollgruppen. Die häufigsten sind Infektionen, Hautulcerationen, Hautrötungen und Schmerzen.

Okklusivverbände sollten mit Becaplermin nicht angewendet werden.

Becaplermin ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels und bei bekannter Neoplasie an oder in der Nähe der Applikationsstelle. Ebenso ist Vorsicht geboten bei Patienten mit bekannten malignen Erkrankungen. Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht belegt. Das Medikament sollte nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet werden.

#### **☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Becaplermin ist nur zweckmäßig, wenn die Therapie diabetischer, neuropathischer Ulcera mit intensiver adäquater Wundbehandlung einschließlich ständiger Druckentlastung erfolglos geblieben ist. Die Therapie mit Becaplermin sollte durch einen Arzt (Facharzt oder Allgemeinmediziner) mit Erfahrung in der Behandlung diabetischer Wunden begonnen und überwacht werden. Sie ist nur in Kombination mit einer "guten Wundbehandlung" und unter Ausschluß einer Ischämie, Hautinfektion, Osteomyelitis, von bösartigen Tumoren und einer anderen als neuropathischen Genese angezeigt (nicht z.B. bei venösen oder arteriellen Ulcera, Dekubitalulcera, Strahlenulcera).

Wenn nach den ersten zehn Wochen einer ununterbrochenen Therapie mit Becaplermin kein bedeutsamer Heilungsfortschritt ersichtlich ist, sollte die Behandlung überprüft werden und bekannte, die Heilung beeinträchtigende Faktoren (wie Osteomyelitis, Ischämie, Infektion) sollten nochmals bewertet werden. Nur wenn bei den regelmäßig wiederkehrenden

Kontrolluntersuchungen ein Heilungsfortschritt gesehen wird, sollte die Therapie bis zu einer Höchstdauer von 20 Wochen fortgesetzt werden. Becaplermin ist nicht für die Daueranwendung vorgesehen.

Zu empfehlen ist, daß die applizierte Menge überwacht wird [je cm<sup>2</sup> wird 0,25 cm Gel benötigt (Länge x Breite : 4), das Gewicht beträgt 0,25 g pro cm Länge].

#### **Kosten**

15,0 Gramm Regranex<sup>®</sup> kosten 500,44 Euro.

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

## Botulinumtoxin A und B

(z.B.: Botox®, Dysport®) / (z.B.: Neurobloc®)

Beschluss vom: 21.09.2004

In Kraft getreten am: 22.01.2005

BAnz. 2005 Nr. 14, S. 977

### ☒ Indikation

Von den insgesamt 7 existierenden Typen von Botulinumtoxin sind zur Behandlung verschiedener Formen fokaler Dystonien, spastischer Störungen und der axillären Hyperhidrosis zwei Toxinformen (A und B) zur symptomatischen Therapie zugelassen. Der Zulassungsstatus der einzelnen Präparate ist unterschiedlich:

Botox® (Clostridium botulinum Toxin Typ A): Behandlung von

- Blepharospasmus, hemifazialen Spasmus und koexistierenden fokalen Dystonien
- idiopathischer rotatorischer zervikaler Dystonie (Torticollis spasmodicus)
- fokaler Spastizität
  - in Zusammenhang mit dynamischer Spitzfußstellung infolge von Spastizität bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab dem zweiten Lebensjahr
  - des Handgelenkes und der Hand bei erwachsenen Schlaganfallpatienten
- starker, fortbestehender primärer Hyperhidrosis axillaris, die störende Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens hat und mit einer topischen Behandlung nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Dysport® (Clostridium botulinum Toxin Typ A):

- zur symptomatischen Alternativbehandlung von idiopathischem Blepharospasmus und gleichzeitig bestehenden hemifazialen dystonen Bewegungsabläufen
- zur symptomatischen Behandlung eines einfachen idiopathischen rotierenden Torticollis spasmodicus mit Beginn im Erwachsenenalter
- zur symptomatischen Behandlung einer Armspastik bei Erwachsenen infolge eines Schlaganfalles

Neurobloc® (Clostridium botulinum Toxin Typ B):

- Behandlung von zervikaler Dystonie (Torticollis)

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Entscheidend für eine effektive und wirtschaftliche Therapieplanung ist eine qualifizierte Primärdiagnostik einschließlich umfassender Ausschlussdiagnostik. Die Indikationsstellung und Durchführung der Behandlung soll grundsätzlich durch einen in der Anwendung von Botulinumtoxin erfahrenen Facharzt, im Einzelfall in Absprache mit spezialisierten Zentren, erfolgen. Eine Ausbildung in der Injektionstechnik, sehr gute anatomische und arzneimitteltherapeutische Kenntnisse sollten vorausgesetzt werden. Ergebnisse einer konventionellen physiotherapeutischen, medikamentösen oder operativen Behandlungsstrategie müssen sorgfältig abgewogen werden. Bei Dystonieformen mit besonders störenden Fokalsymptomen ist nach sachgerechter Diagnostik in Abhängigkeit der Vorgeschichte und des klinischen Bildes die selektive periphere Denervierung der betroffenen Muskelgruppen durch lokale Injektion von Botulinumtoxin heute in der Regel Methode der ersten Wahl. Eine ausführliche Patientenaufklärung inklusive realistischer Planung der Therapieziele ist notwendig und sollte gut dokumentiert werden.

Bei der Behandlung der Hyperhidrosen ergeben sich erste Hinweise auf eine mögliche Verbesserung der Lebensqualität unter Botulinumtoxingabe. Studiendesign, -dauer und Datenlage zur Änderung der Lebensqualität lassen einen direkten Vergleich zu den Alternativbehandlungen gegenwärtig nicht zu. Bei der Therapie der axillären Hyperhidrosis ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich, da auch Patienten ohne objektivierbare

Störung massive Therapiewünsche äußern. Bei unklarer Situation ist für eine Indikationsstellung ein standardisierter Schweißtest hilfreich. Er kann auch Auswirkungen auf die Dosierung haben. Bei einer Entscheidung für eine Therapie sollte ein Behandlungsversuch mit einer Aluminiumchlorid-Lösung generell vorangestellt werden. Operative Verfahren mit dem Ziel einer dauerhaften Lösung müssen erwogen und mit den Patienten als Alternativen diskutiert werden.

Der Nutzen von Botulinumtoxin bei Insultpatienten mit Spastik der Hand bzw. des Armes hinsichtlich einer echten funktionellen Verbesserung ist zurzeit noch nicht ausreichend gut definiert. Eine sehr konkrete und realistische Planung und Überprüfung der Therapieziele ist in diesem Indikationsbereich unabdingbar. Dies gilt auch für die Behandlung der Spastik mit Spitzfußstellung bei kindlicher Zerebralparese, bei der eine Besserung, nicht jedoch eine Normalisierung der Motorik möglich ist.

#### **Kosten in ausgewählten Indikationsbereichen**

Aufgrund der sehr differenzierten Vorgehensweise in der Therapie der zervikalen Dystonie ist ein einfacher Kostenvergleich auf der Basis der Herstellerangaben nicht ganz unproblematisch. Für Botox® gibt es zudem keine empfohlene Initialdosierung durch den Hersteller (Fachinformation Juli 2004). Für die Wirtschaftlichkeitsbetrachtung der Therapie der zervikalen Dystonie müssen daher mittlere Dosisangaben als Berechnungsgrundlage als beste Annäherung herangezogen werden. Als Grundlage zur Berechnung der bioäquivalenten Dosis beim Vergleich von Dysport® und Botox® in der Behandlung der zervikalen Dystonie wurde in einer randomisierten doppelblinden Studie eine durchschnittliche Dysport®-Dosis von 240-720 Einheiten (Mittelwert: 477 Einheiten) und für Botox® 70-240 Einheiten (Mittelwert: 152 Einheiten) zugrunde gelegt.

Die Dosierungsbreite liegt nach Herstellerangaben (Fachinformation Juli 2004) für Botox® nach aktuelleren Untersuchungen zwischen 95 und 360 Einheiten (mit einer ungefähren mittleren Dosis von 240 Einheiten), für Dysport® liegt die empfohlene Initialdosis bei 500 Einheiten und die maximale Dosis bei 1.000 Einheiten (Fachinformation November 2003), wobei bei wiederholten Injektionen die Dosis pro Sitzung um 100 bis 250 Einheiten verringert oder erhöht werden kann. Bei Neurobloc® liegt die empfohlene Dosierungsbreite zwischen 5.000 und 10.000 Einheiten (Fachinformation September 2003).

Bei der Wirtschaftlichkeitsbetrachtung muss unter Berücksichtigung der üblichen Praxisbedingungen und der gebotenen Sorgfalt bei der Anwendung weiterhin die beschränkte Lagerungsfähigkeit der gebrauchsfertigen Lösungen nach Anbruch beachtet werden. So beträgt beispielsweise für Botox® die empfohlene Lagerungszeit der gebrauchsfertigen Lösung maximal 4 Stunden.

Vergleich über die indikationsbezogene durchschnittliche Dosierung in Anlehnung an Odegren et al. [1998] und Herstellerangaben

Fertigarzneimittel (Wirkstoff)	Hersteller	Mittlere Gesamtdosis	Berechnung inkl. Anbruch	Kosten in €
Indikation Zervikale Dystonie				
Botox® (Clostr. bot. Toxin Typ A)	Pharm-Allergan	152 E	2 x 1 (100 E) (kleinste Packungsgröße)	665,36
Dysport® (Clostr. bot. Toxin Typ A)	Ipsen Pharma	477 E	1 x 1 (500 E) (kleinste Packungsgröße)	416,82
Neurobloc® (Clostr. bot. Toxin Typ B)	Elan Pharma	10.000 E	1 x 2 ml Inj.-Lösung. (10.000 E)	376,20
Indikation Hyperhidrosis axillaris				
Botox® (Clostr. bot. Toxin Typ A)	Pharm-Allergan	100 E	1 x 1 (100 E)	332,68

(Preis- und Präparatestand: Lauertaxe 15. August 2004)

### ☒ Wirkungen

Botulinumtoxin blockiert die Freisetzung von Acetylcholin an den präsynaptischen Nervenendigungen durch Spaltung eines Proteins („SNAP-25“), das für die Speicherung und Freisetzung von Acetylcholin wichtig ist. Innerhalb von 2-3 Tagen erfolgt allmählich die (erwünschte) Schwächung der Muskulatur. Die maximale Wirkung wird nach 5-6 Wochen erreicht (bei sehr kleinen Muskeln früher). Durch Reinnervation kommt es innerhalb von ca. 3 Monaten wieder zu einer weitgehenden Reparatur der Impulsübertragung.

Schweißbildung wird durch Blockade überaktiver sudomotorischer cholinergischer Nervenfasern gehemmt. Auch dieser Effekt ist reversibel.

Die Dosen der verschiedenen Präparate sind nicht äquivalent, so dass bei der Anwendung die Dosis-Empfehlungen des Herstellers unbedingt beachtet werden müssen.

Neutralisierende Antikörper, die die Therapie unwirksam machen, sind nach längerer Behandlungsdauer vor allem bei zervikaler Dystonie bei 3-10 % der Patienten beschrieben.

### ☒ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Botulinumtoxin ist in den verschiedenen Indikationen unterschiedlich evaluiert worden:

- Zur Therapie des Blepharospasmus liegen ausschließlich Anwendungsbeobachtungen mit überwiegend kleinen Patientenzahlen vor. Ein direkter Vergleich mit anderen Therapieoptionen (z. B. Anticholinergika), die als unbefriedigend gelten, fehlt. In allen Arbeiten mit Botulinumtoxin wird von einem „guten Ansprechen“ der Therapie berichtet, die Ansprechrate wird mit 62-100 % angegeben. Eine Studie schildert Langzeiterfahrungen an einem Kollektiv von 239 Patienten, die über 11 Jahre beobachtet wurden. Über ¾ der Patienten wurden auch nach diesem Zeitraum noch regelmäßig und offenbar mit Erfolg behandelt.

- Randomisierte kontrollierte Studien wurden zur Therapie der zervikalen Dystonie durchgeführt. Plazebokontrollierte Doppelblindstudien wurden als Parallellgruppenvergleiche, zum Teil auch im Cross-over-Design konzipiert. Diese verwendeten standardisierten Torticollis-Scores als objektivierbare Erfolgsparameter. Auch für das nur in diesem Indikationsbereich zugelassene Botulinumtoxin B liegen kontrollierte Arbeiten vor. In allen Studien wurde eine Überlegenheit in Bezug auf Schmerzen und Bewegungsstörungen gegenüber Plazebo gezeigt, allerdings ist der Einfluss auf die Kopfhaltung nicht so eindrucksvoll wie die Wirkung auf die Augenmuskeln bei der Therapie des Blepharospasmus. Der Effekt ist dosisabhängig, mit der Dosis steigt aber auch die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen (s. u.). Bei Unwirksamkeit von Botulinumtoxin A durch neutralisierende Antikörper ist eine Wirkung durch Botulinumtoxin B noch erreichbar.
- Botulinumtoxin A bei übermäßigem Schwitzen wurde mit randomisierten, plazebokontrollierten Studien bei der axillären Hyperhidrosis an Patienten, die nicht erfolgreich auf eine Therapie mit Aluminiumchlorid-Lösung ansprachen, geprüft. Gemäß der durchgeführten standardisierten Schweißtests erwies sich die Behandlung als wirksam (Reduktion der Schweißproduktion um mindestens 50 % wurde erreicht bei 94 % der mit Botulinumtoxin A Behandelten, unter Plazebo bei 36 % der Patienten). Der Effekt war in einer offenen Nachbeobachtung nach sieben Monaten noch nachweisbar. Die Lebensqualität wurde in einer Arbeit überprüft und ließ sich nur geringgradig beeinflussen. Langzeitdaten fehlen jedoch, ebenso wie direkte Vergleiche mit anderen etablierten Methoden (z. B. lokale Applikation von Aluminiumchloridhexahydrat). Ein Teil behandlungswilliger Patienten scheint in diesem Indikationsbereich eher ein psychisches als ein körperliches Problem aufzuweisen. Bei der „Botulinophilie“ lässt sich eine übermäßige Schweißbildung durch objektive Tests nicht nachweisen, gleichzeitig besteht jedoch ein überaus starker Behandlungswunsch.
- Der Nutzen von Botulinumtoxin A bei Spastik des Arms und der Finger nach Insult wurde in einer größeren plazebokontrollierten randomisierten Studie bewertet. Untersucht wurde der Effekt einer Behandlung nach einmaliger Injektion an 122 Patienten. Als Erfolgskriterium wurde der Einfluss auf vier Symptomkomplexe erfasst: 1. hygienische Aspekte (assoziiert mit der Handfunktion), 2. Fähigkeit sich anzuziehen, 3. Position des Armes, 4. Schmerzen. Jeder Patient sollte aus diesen das für ihn wichtigste Therapieziel wählen. Bezogen auf den Tonus der Muskulatur sowie ausgewählte funktionelle Parameter war Botulinumtoxin den Plazeboinjektionen überlegen, allerdings wurde bei einer globalen Bewertung der Behandlungserfolg von den Patienten nach 6 Wochen im Mittel als allenfalls moderat bewertet. Ein Effekt war nach 12 Wochen noch (deutlich abgeschwächt) nachweisbar. In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie mit insgesamt 59 Patienten hielt der Spastik-reduzierende Effekt der Botulinumtoxin-Typ A-Verabfolgung über mindestens 16 Wochen an. Ausreichende Langzeitdaten liegen zu dieser Indikation noch nicht vor. Der Einfluss auf echte funktionelle Verbesserungen, die zu einer Erleichterung von Alltagsaktivitäten führen, ist nach Studienlage nicht nachgewiesen.
- Kleinere plazebokontrollierte Studien sind auch bei der Therapie von Kindern mit infantiler Zerebralparese publiziert. Verbesserungen der Motorik sind anhand von Videoanalysen des Gangbildes und Messung der motorischen Fähigkeiten belegt. Ein physiotherapeutisches Gehtraining wird z. T. erst durch die Gabe von Botulinumtoxin möglich. Eine längerfristige Normalisierung des Gangbildes, der Motorik oder des Bewegungsumfanges ist nicht ausreichend belegt. Ebenso unklar ist nach gegenwärtiger Studienlage, welche Altersgruppe und welches Störungsbild innerhalb der Krankheitsentität von der Botulinumbehandlung profitiert. Ein differenziertes Vorgehen und sehr gute Kenntnisse der entwicklungsneurologischen Besonderheiten im Kindesalter sind daher erforderlich.

## ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Je nach Anwendungsgebiet bestehen u. a. eine Reihe zum Teil häufig bis sehr häufig auftretender unerwünschter Wirkungen:

- Therapie des Blepharospasmus: Ptosis, trockenes Auge, Diplopie, Keratitis superficialis, Photophobie
- Therapie der zervikalen Dystonie: Dysphagie, Schwäche und Parese der regionalen Muskelgruppen einschließlich der Stimm-Muskeln möglich
- Therapie der infantilen Zerebralparese: Virusinfektion, Ohrinfektion, Myalgie, Muskelschwäche, Harninkontinenz, Somnolenz, Unwohlsein
- Therapie der primären Hyperhidrosis axillaris: kompensatorisches Schwitzen außerhalb der Achselhöhle, Schmerzen, Hitzewallungen
- Therapie im Zusammenhang mit Schlaganfall (obere Extremitäten): Ekchymose, Purpura oder Blutung an der Einstichstelle, Schmerzen in den Armen, Muskelschwäche, Muskelhypertonus

Eine Kontraindikation besteht bei nachgewiesener Überempfindlichkeit gegenüber Botulinumtoxin oder einem anderen seiner Bestandteile, bei Schwangerschaft und Stillzeit, Myasthenia gravis, Lambert-Eaton-Syndrom sowie bei anderen neuromuskulären Erkrankungen.

Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Botulinumtoxin ist bei gleichzeitiger Gabe von Wirkstoffen, die die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen (z. B. Aminoglycoside), mit Wechselwirkungen zu rechnen, die ein klinisch lebensbedrohliches Ausmaß annehmen können.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

## Celecoxib

(z.B. Celebrex®)

Beschluss vom: 24.03.2003  
In Kraft getreten am: 01.10.2003  
BAnz. 2003, Nr. 183 vom 30.09.2003, S. 22 058

### ☒ Indikation

Celecoxib ist in Deutschland in den Wirkstärken 100 mg und 200 mg für die Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen) oder chronischer Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) zugelassen. Die Einnahme erfolgt – abhängig von der Indikation – ein- bis zweimal täglich.

### ☒ Wirkungen

Das NSAR Celecoxib ist ein selektiver COX-2-Hemmer. Diese Substanzgruppe hemmt nur eine Isoform des für die Prostaglandinsynthese wesentlichen Enzyms Cyclooxygenase. COX-2 ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand verantwortlich für die Synthese der Prostaglandine, die Entzündung, Schmerz und Fieber vermitteln. Die durch die COX-1-Isoform vermittelten Prostaglandine werden dagegen – anders als bei nicht selektiven NSAR – durch Celecoxib nicht gehemmt. Somit wird auch deren protektive Wirkung auf die Magenschleimhaut nicht beeinträchtigt. Ebenso zeigt Celecoxib keine Beeinflussung der COX-1-abhängigen Thrombozytenfunktion.

### ☒ Wirksamkeit

Zur Anwendung bei aktivierter Arthrose liegen Studien mit Tagesdosierungen von 80 - 400 mg Celecoxib versus 1000 mg Naproxen/Tag oder 150 mg Diclofenac/Tag und Placebo bei Patienten mit Knie- oder Hüftgelenksarthrose vor, die eine Verbesserung einzelner Parameter gegenüber Placebo und Gleichwertigkeit gegenüber den konventionellen NSAR ergaben. Als günstigste Dosierung erwies sich 200 mg Celecoxib/Tag. Weitere publizierte Studien vergleichen die analgetische und antientzündliche Wirksamkeit von Celecoxib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wiederum mit 1000 mg Naproxen/Tag bzw. mit 150 mg Diclofenac/Tag. Während der 12- bzw. 24-wöchigen Beobachtungszeit ergab sich jeweils eine vergleichbare Wirksamkeit für die Substanzen, aber auch unter den eingesetzten Celecoxib-Dosierungen von 200, 400 und 800 mg. Die zugelassene tägl. Höchstdosis bei der rheumatoiden Arthritis beträgt 400 mg. Die maximale Plasmakonzentration wird nach zwei bis drei Stunden erreicht, ein steady-state-Spiegel stellt sich nach fünf Tagen ein (HWZ 11,2 Std.). Eine Symptomlinderung ist nach den Studien nach 24 bis 48 Stunden zu erwarten. Soweit eine akute Schmerzexazerbation zur Therapieeinleitung führt, sollte dies beachtet werden.

### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

In der im Jahr 2000 publizierte CLASS-Studie wurden 8.059 Patienten, von denen 4.573 den sechsmonatigen Therapiezeitraum abschlossen, mit der Dosis von 800 mg Celecoxib täglich (doppelte empfohlene Tageshöchstdosis) oder 150 mg Diclofenac oder 2400 mg Ibuprofen über sechs Monate behandelt. Die Rate der Ulkuskomplikationen (definiert als Blutung, Perforation und Obstruktion) lag nach der Publikation unter Celecoxib bei 0,76 %, unter Diclofenac und Ibuprofen bei 1,45 %, standardisiert auf ein Jahr (statistisch nicht signifikanter Unterschied,  $p = 0,09$ ). Subgruppenanalysen ergaben für Patienten, die ASS als kardiovaskuläre Prophylaxe ( $< 325$  mg/Tag) einnahmen, keine Differenz (2,01 % versus 2,12 %), während für Patienten, die kein

ASS einnahmen, eine Rate von Ulkuskomplikationen von 0,44 % unter Celecoxib versus 1,27 % unter Ibuprofen bzw. Diclofenac (statistisch signifikant,  $p = 0,04$ ) gesehen wurde.

Allerdings wurde die publizierte Auswertung dieser Studie kontrovers diskutiert. Der Vergleich der Publikation mit den der FDA vorliegenden Original-Studienprotokollen (es waren 2 Studien konzipiert) zeige, dass das Protokoll nachträglich geändert wurde. Dies betrifft die Zielsetzungen, die primären Outcomes, die statistische Analyse, die Studiendauer und die Schlussfolgerungen (siehe z. B. Diskussion im British Medical Journal und Cochrane-Library Update November 2002). In der publizierten Auswertung wurden nur die 6 Monatsdaten berücksichtigt. Die Reanalyse der Daten nach dem primär geplanten Protokoll habe für die 12 Monatsdaten dagegen keinen Vorteil mehr für Celecoxib ergeben, da fast alle Ulkuskomplikationen in den zweiten 6 Monaten der Studie in der Celecoxib-Gruppe aufgetreten waren. Die FDA hat bei einer Überarbeitung der US-Gebrauchsinformation im Juni 2002 auch nach der Auswertung der CLASS-Studie die Standardwarnungen bzgl. NSAR-typischer Nebenwirkungen für Celecoxib beibehalten. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat bei der Sitzung des wissenschaftlichen Komitees am 23.-25.07.2002 ein EU-weites Review zur Arzneimittelsicherheit aller Coxibe incl. Celecoxib zur Klärung der Frequenz von gastrointestinalen und kardiovaskulären Nebenwirkungen eingeleitet.

Publizierte Langzeitstudien, die eine Aussage über das Auftreten von schweren Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt möglich machen würden, liegen bisher nicht vor.

Der eventuelle Vorteil von Celecoxib ist auch nicht untersucht für den Vergleich mit niedrigeren Dosierungen von nichtselektiven NSAR (in den Studien: Diclofenac 150 mg/Tag, Ibuprofen 2400 mg/Tag, Naproxen 1000 mg/Tag).

Gastroskopiестudien zeigen eine Reduzierung von Schleimhautläsionen, wobei allerdings abgewartet werden muss, ob die Reduzierung der endoskopischen Ulkusrate unter Celecoxib mit einem klinischen Vorteil verbunden ist, da deren Korrelation mit Symptomen und schwerwiegenden Komplikationen unklar ist.

Eine publizierte Differenzierung nach Hoch- und Niedrigrisikopatienten ergibt, dass 500 Patienten der Niedrigrisiko-Gruppe ein Jahr mit Mehrkosten von 400 000 US-\$ auf COX-2-Hemmer umgestellt werden müssen, um 1 schwerwiegende Ulkuskomplikation zu vermeiden. Bei Hochrisikopatienten (älter als 75 Jahre mit Ulkus- oder Blutungsanamnese) beträgt dieses Verhältnis noch 1 : 40.

Diese Beurteilung wird durch ein aktuelles Health Technology Assessment der kanadischen CCOHTA bestätigt. Es kommt zu dem Ergebnis, dass die teuren COX-2-Hemmer nur für bestimmte Patientengruppen (hohes Risiko für gastrointestinale Erkrankungen und bei Celecoxib bei einem Alter über 81 Jahre) kosteneffektiv sind.

Wie andere NSAR ist Celecoxib kontraindiziert bei floridem peptischem Ulkus oder gastrointestinaler Blutung. Weitere Gegenanzeigen sind u. a. gebärfähige Frauen (es sei denn, es wird eine sichere Methode zur Schwangerschaftsverhütung eingesetzt), Schwangerschaft, Stillzeit, entzündliche Darmerkrankungen, höhergradige Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Sulfonamidüberempfindlichkeit sowie Asthma, akute Rhinitis, Nasenschleimhautpolypen, angioneurotisches Ödem, Urtikaria oder sonstige allergische Erkrankungen, die nach Anwendung von ASS oder NSAR beobachtet wurden. Mögliche Wechselwirkungen müssen u. a. bei gleichzeitiger Therapie mit Warfarin, Cyclosporin, Tacrolimus, Antihypertensiva (besonders ACE-Hemmer) und Diuretika beachtet werden.

Unerwünschte Wirkungen sind unter Celecoxib global nicht geringer als unter NSAR. Unter Celecoxib wurden u. a. vermehrt periphere Ödeme bzw. Flüssigkeitsretention, arterielle Hypertonie, abdominale Beschwerden wie Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie und Flatulenz, außerdem Schwindelgefühl, Schlaflosigkeit, Hautausschläge und Entzündungen des Nasen-Rachen-Raumes und der oberen Atemwege gesehen (bei mindestens jedem 100. Behandelten).

Bei individuellen Risikokonstellationen (Alter, Multimorbidität, gastrointestinale Blutungen in der Anamnese), zusätzlicher Selbstmedikation mit NSAR, der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen oder einer Komedikation mit Kortison kann auch unter dem ggf. indizierten Einsatz von Celecoxib ein erhöhtes Risiko schwerwiegender gastrointestinaler Nebenwirkungen vorliegen.

#### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Nach den Erfahrungen mit – anfangs mit großen Erwartungen verbundenen – Einführungen anderer neuer NSAR muss abgewartet werden, ob sich die klinische Wirksamkeit und das bezüglich schwerwiegender gastrointestinaler Komplikationen günstigere Nebenwirkungsprofil von Celecoxib in der klinischen Praxis und in der Langzeitbeobachtung bestätigen lassen. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat am 31.05.02 konstatiert, dass das Sicherheitsprofil der COX-2-Inhibitoren erheblich geringer sei, als angenommen. Bei Patienten mit einer Indikation zur ASS- Langzeitgabe sei ein Vorteil der Behandlung mit COX-2-Inhibitoren gegenüber nicht selektiven NSAR nicht zu erkennen.
- Die Tagestherapiekosten für Celecoxib liegen um ein Mehrfaches über denen nicht selektiver NSAR, wobei bei Anwendung in Risikokonstellationen gegebenenfalls die Zusatzkosten für eine Ulkus-Prophylaxe mit Omeprazol oder Misoprostol bei nicht selektiver NSAR-Therapie beim Vergleich berücksichtigt werden müssen.
- Eine routinemässige Verordnung von COX-II-Hemmern bei Indikation für ein NSAR ist unwirtschaftlich. Die Risikoabwägung für schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen ist für den eventuellen Einsatz entscheidend, da ein Vorteil bezüglich der Schmerzlinderung für Celecoxib nicht besteht. Bei Verträglichkeit bisheriger NSAR-Therapie besteht keine Veranlassung zur Umstellung. Bei Neuverordnung ohne Vorliegen einer Risikokonstellation, insbesondere bei bedarfsweiser, niedrig bzw. mittelhoch dosierter oder kurz dauernder Verordnung, und bei kardiovaskulären Erkrankungen sollten nicht selektive NSAR bevorzugt werden.
- Die routinemässige Verordnung einer Begleittherapie mit Protonenpumpenhemmern, H<sub>2</sub>-Antagonisten oder Misoprostol ist bei Celecoxib ebenso wenig erforderlich wie bei anderen NSAR. Eine Verbesserung des gastrointestinalen Nebenwirkungsprofils von Celecoxib durch diese Begleittherapie ist durch Studien nicht belegt.

**Kosten**

Vergleich mit verordnungstarken Arzneimitteln mit vergleichbarer Indikation:

Substanz, Wirkstärke, Packungsgröße	Tagestherapiekosten	
Diclofenac, 3x50 mg, 100 Tabl.	0,30€ bis 0,42€*	
Ibuprofen, 3x800mg, 100 Tabl.	0,76€ bis 0,90€	
Rofecoxib** 12,5/25mg, 90 Tabl.	1,76€	
Celecoxib, 100 Tabl.	(1x200mg) 1,49€	
- Osteoarthrose 1 x täglich	(2x100mg) 1,60€	
- Osteoarthrose 2 x täglich	(2x100 bis 2x200mg)	
- rheumatoide Arthritis	1,60€ bis 2,97€	
*(Festbetragsgrenze)Stand 01.10.2002		

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr...

## Cilostazol (z. B. Pletal®)

Beschluss vom: 21. Juli 2011

In Kraft getreten am: 13. Oktober 2011

BAnz. 2011, Nr. 154 vom 12.10.2011 S. 3508

### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Cilostazol ist seit 2007 in Deutschland zugelassen zur Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens, die keinen Ruhschmerz und keine Anzeichen von peripheren Gewebnekrosen haben (periphere arterielle Verschlusskrankheit Fontaine Stadium II). Der Phosphodiesterase-III-Hemmer wurde bereits 1988 in Japan und 1999 in den USA zugelassen.

### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Im Stadium II der Peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bzw. Claudicatio intermittens kommt es bei 20 – 30 % der Patienten im Verlauf von 10 Jahren spontan zu einer Symptombesserung. Weitere 20 – 30 % erleben ein Fortschreiten der Symptomatik. Bei etwa 2 % der Patienten wird eine Amputation notwendig. Die Prognose der Patienten wird entscheidend durch eine deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität bestimmt. Sie gelten diesbezüglich als Hochrisikopatienten.

Eine Reduktion des Risikos für kardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse ist im Stadium II vorrangiges Behandlungsziel. Weitere Ziele sind eine Hemmung der Progression der AVK, die Vermeidung von Amputationen sowie die Verbesserung der Gehleistung und Verringerung schmerzhafter Symptome.

Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining. Dabei sind strukturierte, beaufsichtigte Übungsprogramme am wirksamsten.

Vasoaktive medikamentöse Therapieansätze haben dagegen geringere Effekte. Nur für Naftidrofuryl und Cilostazol konnte eine moderate aber signifikante Wirksamkeit im Hinblick auf die Gehleistung gezeigt werden.

Für keines der zur Behandlung der Claudicatio intermittens zugelassenen Medikamente ist nachgewiesen, dass sie langfristig zu einer verringerten Rate an Amputationen oder vaskulären Interventionen führen. Das deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Risiko dieser Patienten wird nicht reduziert.

Cilostazol führt gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Gehleistung. Der Unterschied zwischen Cilostazol und Placebo entspricht einer Zunahme der maximalen Gehstrecke um ca. 42 m (95 % KI: 21 – 64 m) auf dem Laufband; dies wird als moderater Behandlungseffekt beurteilt. Dabei ist das individuelle Ansprechen sehr variabel. Nur 11 % der Patienten erfahren nach Abzug des Placeboeffektes eine Steigerung der Gehleistung um mehr als 50 %.

Nur bei ausgewählten Patienten kann ein medikamentöser Therapieversuch wirtschaftlich sein, wenn kumulativ folgende Voraussetzungen vorliegen:

- Die Gehleistung ist nicht durch andere Faktoren limitiert, wie z. B. eine Gonarthrose oder Polyneuropathie.
- Revaskularisierende Interventionen sind nicht angezeigt.
- Ein Gehtraining ist erfolglos geblieben oder kann nicht durchgeführt werden.
- Eine Nikotinkarenz wird beachtet.

- Aufgrund der Claudicatio bestehen im Alltag relevante Einschränkungen und selbst moderate Verlängerungen der Gehstrecke können ein Zugewinn an Lebensqualität bedeuten. Davon kann bei maximalen Gehstrecken unter 200 m meist ausgegangen werden.

Eine Überlegenheit von Cilostazol gegenüber Naftidrofuryl ist nicht belegt. Unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit ist daher die kostengünstigere Therapie zu bevorzugen.

Falls Cilostazol nach 3 Monaten keine Wirkung zeigt, soll die Behandlung abgebrochen werden. Bei Fortsetzen der Behandlung soll der Therapieerfolg dokumentiert und jährlich reevaluiert werden. Eine unkritische lebenslange Dauerbehandlung ist nicht indiziert.

#### ☒ **Kosten**

Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Naftidrofuryl	3 x 200 mg	1,00 €	366 €
Cilostazol	2 x 100 mg	2,41 €	878 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag  
Stand Lauer Taxe 15. September 2011

Andere verschreibungspflichtige durchblutungsfördernde Arzneimittel wie Pentoxifyllin und Buflomedil, welche zur Verlängerung der Gehstrecke bei PAVK zugelassen sind, werden durch die Verordnungseinschränkungen der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie erfasst. Ebenfalls für diese Indikation zugelassene, nicht verschreibungspflichtige ginkgohaltige Arzneimittel gelten nicht als Standardtherapie der Claudicatio und bleiben deshalb von der Verordnung ausgeschlossen.

#### ☒ **Wirkungen**

Cilostazol und mehrere seiner Metaboliten hemmen die Phosphodiesterase-III. Dies führt zur Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels in verschiedenen Geweben einschließlich Thrombozyten und Blutgefäßen. Eine reversible Hemmung der Thrombozytenaggregation und vasodilatatorische Effekte wurden nachgewiesen. Die Thrombozytenaggregationshemmung hält bis zu 12 Stunden an und normalisiert sich nach Absetzen innerhalb von 48 - 96 Stunden ohne Rebound.

Die empfohlene Dosis von Cilostazol beträgt zweimal täglich 100 mg. Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor oder 2 Stunden nach dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden. Bei Einnahme zu den Mahlzeiten kommt es zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Cilostazol, was mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein kann.

Cilostazol wird überwiegend hepatisch durch die Isoenzyme CYP3A4 und in geringerem Ausmaß CYP2C19 metabolisiert. Die Metaboliten werden im Urin ausgeschieden. Interaktionen mit Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Diltiazem, Protonenpumpenhemmer), Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Substraten dieser Isoenzyme (z. B. Lovastatin) sind zu beachten.

#### ☒ **Wirksamkeit**

Der Zulassung in Europa 2007 und den USA 1999 lagen acht doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studien über 12 – 24 Wochen zugrunde. Nach Zulassung wurden zwei weitere große Phase IV-Studien beendet (PACE-, CASTLE-Studie).

Die CASTLE-Studie gehörte zu den Auflagen der FDA bei Zulassung und hatte primär das Ziel, eine überhöhte Mortalität unter Cilostazol auszuschließen. Aufgrund hoher Abbruchraten von 55 % und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte sie dieses Ziel nur knapp. Geringere Unterschiede der Mortalität konnten weder belegt noch sicher ausgeschlossen werden. Daten zur Wirksamkeit trägt diese Studie nicht bei.

Von den weiteren neun Studien sind nur diejenigen sechs Studien publiziert, in denen Cilostazol einem Placebo signifikant überlegen war. Angaben zu den anderen drei Studien lassen sich den Beurteilungsberichten der amerikanischen und englischen Zulassungsbehörde entnehmen.

Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit von Cilostazol anhand der Veränderung der maximalen Gehstrecke als primären Endpunkt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Gehstrecke aufgrund einer PAVK eingeschränkt war. Patienten mit Ruheschmerzen oder ischämischen Nekrosen wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten, deren Mobilität aufgrund anderer Erkrankungen eingeschränkt war. Die Gehstrecken wurden durch Laufbandbelastung bestimmt. Dabei wurden drei unterschiedliche Protokolle für die Laufbandbelastung verwendet. Die Patienten erhielten verblindet über 12 - 24 Wochen Cilostazol oder ein Placebo.

Zu Studienbeginn lagen die durchschnittlichen maximalen Gehstrecken bei 120 bis 279 m. Unter der zugelassenen Standarddosis von 2 x 100 mg Cilostazol betrugen die durchschnittlichen Steigerungen der maximalen Gehstrecken gegenüber Placebo bei Studienende 2 m bis 106 m. Die Medianwerte lagen bei minus 7 m bis 62 m.

Eine Metaanalyse der neun Studien ergab, dass die maximale Gehstrecke bei Studienende unter Cilostazol im Durchschnitt um 42 m länger war als unter Placebo. Aus einer IPD-Metaanalyse der Differenzen der logarithmierten Gehstrecken ergab sich ein Behandlungseffekt nach Abzug des Placeboeffektes von 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %) hinsichtlich der maximalen Gehstrecke und von 16 % (95 % KI: 11 % – 21 %) hinsichtlich der schmerzfreien Gehstrecke. Ein Medianwert zur maximalen Gehstreckenverlängerung wird nicht berichtet.

#### Zunahme der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol 2 x 100 mg in Studien

Code	Autor / Akronym	Dauer		Zunahme [m] CLZ – PL			P
		Wo	n*	Mittel**	95 % KI	Median***	
21-98-213	PACE****	24	449	1	-22 bis 24	-	0,910
21-96-202	Dawson	24	466	43	15 bis 70	24	0,003
21-92-202	Beebe	24	280	102	36 bis 168	26	0,002
21-94-201	Strandness	24	261	58	26 bis 90	18	0,000
21-94-301	****	24	247	34	-1 bis 68	8	0,056
21-94-203	Money	16	239	65	34 bis 96	62	0,000
21-95-201	****	12	142	2	-23 bis 26	-7	0,896
21-93-201	Elam	12	189	44	6 bis 82	31	0,024
21-90-201	Dawson	12	81	106	30 bis 183	27	0,007
				42	21 bis 64		<0,0001

CLZ: Cilostazol, PL: Placebo

\* randomisierte Patienten, nur Placebo und Cilostazol 2x100 mg

\*\* Angaben nach Pande 2010

\*\*\* nach Beurteilungsbericht der FDA

\*\*\*\* Studien nicht publiziert

Eine Responderanalyse aller 24-Wochen-Studien ergibt, dass der Anteil Patienten, die eine Steigerung der maximalen Gehstrecke um mehr als 50 % erleben, von 26 % unter Placebo auf 37 % unter Cilostazol zunimmt. Neben dem relativ starken Placeboeffekt fällt auf, dass das

individuelle Ansprechen sehr variabel ist und Cilostazol bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten nicht zu einer klinisch bedeutsamen Zunahme der Gehstrecke führt.

In einer Subgruppenanalyse über acht Studien war Cilostazol bei Diabetikern gegenüber Placebo weniger stark wirksam als bei Nicht-Diabetikern.

In drei Studien gab es zusätzlich zu Placebo einen aktiv kontrollierten Behandlungsarm mit Pentoxifyllin. In allen drei Studien war die Wirksamkeit von Pentoxifyllin nicht besser als Placebo. Die beiden größeren Studien, welche darauf angelegt waren, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Cilostazol und Pentoxifyllin zu erfassen, ergaben inkonsistente Ergebnisse. Während Dawson et al. einen signifikant stärkeren Behandlungseffekt von Cilostazol gegenüber Pentoxifyllin und Placebo berichtet, zeigten sich in der unveröffentlichten PACE-Studie keine Unterschiede.

Direkt vergleichende Studien zu einem Gehtraining fehlen. Eine Metaanalyse von sechs Studien mit insgesamt 391 Patienten zeigt ausgeprägtere Effekte als eine medikamentöse Therapie mit Cilostazol. Gegenüber Patienten, die kein Gehtraining durchführten, kam es zu einer signifikanten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 116 m bei allerdings breitem Konfidenzintervall (95 % KI: 27 bis 205 m). Besonders ausgeprägt sind die Effekte eines strukturierten supervidierten Gehtrainings, welches im Vergleich zu einem nicht beaufsichtigten Gehtraining die maximale Gehstrecke um 58 % verlängerte.

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Andere Phosphodiesterase-III-Hemmer haben bei Patienten mit Herzinsuffizienz arrhythmogene Wirkungen gezeigt und bei oraler Langzeittherapie zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit verkürzter Lebenserwartung geführt.

In der einzigen Langzeitstudie, der so genannten CASTLE-Studie, wurde eine Übersterblichkeit unter Cilostazol ausgeschlossen. 1439 Patienten mit intermittierender Claudicatio wurden bis zu 3 Jahren mit Cilostazol oder Placebo behandelt. In der ITT-Analyse traten 49 Todesfälle unter Cilostazol und 52 unter Placebo auf. Aufgrund hoher Abbruchraten und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte die Studie nicht die notwendige Anzahl Probanden, um geringe Unterschiede der Mortalität sicher auszuschließen. Nach 36 Monaten nahm die Mehrheit der Teilnehmer die Studienmedikation nicht mehr ein (Cilostazol 68 % vs. Placebo 64 %). Das Studienziel, eine Zunahme des Sterberisikos um 75 % auszuschließen, wurde unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle jedoch erreicht (HR 0,94, 95 % KI 0,64 bis 1,39).

Da Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz von der Teilnahme ausgeschlossen wurden, sind die Langzeitwirkungen bei diesen Patienten unbekannt. Cilostazol ist deshalb bei kongestiver Herzinsuffizienz kontraindiziert. Patienten mit anamnestisch bekannter ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder multifokalen ventrikulären Ektopien sowie Patienten mit Verlängerung des QTc-Intervalls dürfen ebenfalls kein Cilostazol einnehmen.

Die hohen Abbruchraten in der CASTLE-Studie traten bei 22,5 % der Patienten unter Cilostazol als Folge unerwünschter Ereignisse auf, die auf die Behandlung zurückgeführt wurden (Placebo 14,9 %). Darunter waren die Inzidenzen von Kopfschmerzen (2,1 % vs. 0,3 %), Durchfällen (2,8 % vs. 0,7 %), Palpitationen (1,1 % vs. 0 %) und peripheren Ödemen (1,1 % vs. 0 %) unter Cilostazol größer als unter Placebo. Hingegen traten Studienabbrüche wegen kardialer Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf (5,6 % vs. 5,8 %).

Gegenüber Placebo fand sich kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen. Allerdings war die Inzidenz in der Subgruppe von Patienten, die gleichzeitig ASS und Clopidogrel einnahmen, erhöht (n = 307, 13,3 % Cilostazol vs. 8,7 % Placebo).

Laut Fachinformation sollen Patienten mit einem Blutungsrisiko (z. B. aktives peptisches Ulkus, hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate, proliferative diabetische Retinopathie, schlecht eingestellte Hypertonie) kein Cilostazol einnehmen. Die Kombination mit anderen Substanzen, welche ebenfalls die Thrombozytenaggregation hemmen, soll mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Cilostazol ist bei Operationen ein erhöhtes Blutungsrisiko möglich (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktion). Es wird daher empfohlen, Cilostazol 5 Tage vor elektiven Eingriffen abzusetzen.

Da Cilostazol überwiegend durch CYP-Enzyme metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden wird, ist es bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Kreatininclearance von  $\leq 25$  ml/min kontraindiziert. Vielfältige Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneimitteln sind zu bedenken. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Cilostazol mit Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 bzw. CYP2C19 oder mit CYP3A4-Substraten. So können Inhibitoren der CYP3A4 (z. B. manche Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren) oder der CYP2C19 (z. B. Protonenpumpenhemmer) die pharmakologische Gesamtaktivität von Cilostazol um 32 % bzw. 42 % erhöhen und die unerwünschten Wirkungen von Cilostazol verstärken.

Es hat selten oder sehr selten Berichte über Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie und aplastischer Anämie gegeben. Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen von Cilostazol. Jedoch verliefen einige Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie tödlich.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr gültig

## **Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe**

(zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten)

Beschluss vom: 17. Juni 2010

In Kraft getreten am: 20. Oktober 2010

BAnz. 2010, Nr. 158 vom 19.10.2010, S. 3473

### **☒ Zugelassene Anwendungsgebiete**

Unter den Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland Epoetin alfa und Epoetin zeta zur Behandlung der Anämie und zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Erwachsenen mit soliden Tumoren, malignen Lymphomen und multiplem Myelom, die eine Chemotherapie erhalten und bei denen das Risiko einer Transfusion aufgrund des Allgemeinzustandes besteht, zugelassen. Epoetin beta, Epoetin theta sowie Darbepoetin alfa sind zugelassen zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei erwachsenen Tumorpatienten mit nicht-myeloischen Erkrankungen, die eine Chemotherapie erhalten.

Nicht dargestellt an dieser Stelle ist die symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz, zu deren Behandlung alle ESAs - pegyliertes Epoetin beta und Epoetin delta eingeschlossen - zugelassen sind. Zusätzliche, hier ebenfalls nicht besprochene seltenere Indikationen von Epoetin alfa, Epoetin beta oder Epoetin zeta sind die Steigerung der autologen Blutgewinnung bei Patienten, die an einem autologen Spendeprogramm zur Vermeidung von Fremdblutkonserven teilnehmen, und/oder die Reduktion von Fremdblut bei Patienten mit hohem Risiko von Transfusionskomplikationen, die vor einem elektiven großen orthopädischen Eingriff stehen und nicht an einem autologen Blutspendeprogramm teilnehmen können sowie die Prävention der Frühgeborenenanämie (Epoetin beta).

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr aktuell

**Tabelle 1:** Indikationsübersicht von Präparaten, die zur Behandlung der Anämie onkologischer Patienten zugelassen sind

	Erypo FS 06/2008	Epoetin alfa Hexal 08/2008, Abseamed 02/2008, Binocrit 03/2008	Silapo 08/2008, Retacrit 12/2007	NeoRecormon 500–30.000 I.E. 02/2008	Biopoin 09/2009, Eporatio 09/2009	Aranesp 02/2008
Symptomat. A. bei E u. K mit chron. Nierenversagen	+	+	+	+	+ (nur bei E)	+
A. und Reduktion des Transfusionsbedarfs bei E (solid. Tu, malign. Lymphome, multiples Myelom) mit Chemotherapie	+	+	+			
Symptomat. A. bei E mit nicht-myeloider malign. Erkrank., mit Chemotherapie				+	+	+
Steigerung autolog. Blutgewinnung in Eigenblutspendeprogramm	+		+	+		
Redukt. Fremdblut vor gr. elektiv. orthopäd. Eingriffen, hohes Risiko Transfusionskomplikationen, ohne Eigenblutspendeprogramm	+	+				
Prävention Frühgeb.-Anämie				+		
	<b>Epoetin alfa</b>		<b>Epoetin zeta</b>	<b>Epoetin beta</b>	<b>Epoetin theta</b>	<b>Darbepoetin alfa</b>

A: Anämie; E: Erwachsene; K: Kinder

Quellen: Fachinformationen / European Public Assessment Reports (EPARs)

#### Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

ESAs werden intravenös oder subkutan appliziert und stimulieren wie das körpereigene Hormon Erythropoetin (EPO) die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark. Die biologischen Wirkungen der gentechnologisch hergestellten ESAs werden ebenso wie die des Glykoproteins EPO durch Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) vermittelt, der spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark exprimiert wird.

Zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) bei Erwachsenen mit Tumor-assoziierten Anämie konnten zeigen, dass unter Chemotherapie ESAs gegenüber Placebo das hämatologische Ansprechen (definiert als transfusionsunabhängiger Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes  $\geq 2$  g/dl) verbessern und den Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) reduzieren. Die Wirksamkeit von ESAs hinsichtlich des hämatologischen Ansprechens und des Transfusionsbedarfs konnte auch in systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bestätigt werden. Demgegenüber ist die klinische Bedeutung der in einigen Studien berichteten Verbesserung der Lebensqualität durch ESAs aufgrund methodischer Mängel in der Erfassung der Lebensqualität umstritten. Darüber hinaus haben RCTs bei Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten (maligne Lymphome, Tumore im Kopf-Hals-Bereich, Mamma-, Zervix- und nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom) schwerwiegende Risiken (z. B. thromboembolische Komplikationen, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) unter Gabe von ESAs ergeben. In diese Studien (s. Tabelle 3) wurden

auch Tumorpatienten eingeschlossen, die weder eine Chemotherapie noch eine Bestrahlung oder nur eine Bestrahlung erhalten hatten, und Hb-Werte angestrebt (z. B. 12-15 g/dl), die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet der ESAs bei Tumorpatienten entsprachen. Sowohl von der US Food and Drug Administration (FDA) als auch von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) wurden daraufhin Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von ESAs bei Tumorpatienten mit Chemotherapie-assoziierten Anämie veröffentlicht und zuletzt im Juli 2008 aktualisiert. Bei der Verordnung von ESAs müssen deshalb die folgenden Punkte unbedingt berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (s. Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Speichereisen- bzw. funktionellen Eisenmangel eine parenterale Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.
- Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie, die keine Chemotherapie erhalten, ist nicht indiziert.
- In einigen klinischen Situationen sollte die symptomatische Anämie bei Tumorpatienten aufgrund der Möglichkeit einer Stimulation des Tumorwachstums oder des gehäuftem Auftretens von Thromboembolien bevorzugt mit Bluttransfusionen behandelt werden. Insbesondere Patienten mit symptomatischer Anämie unter Chemotherapie, deren Tumorerkrankung eine gute Prognose aufweist und/oder deren Therapie mit kurativer Zielsetzung erfolgt (z. B. adjuvante Chemotherapie des Mammakarzinoms), sollten bevorzugt EKs verabreicht werden.
- Aussagefähige prädiktive Faktoren, die frühzeitig Hinweise auf ein Ansprechen auf eine Therapie mit ESAs geben könnten, wurden in den bisherigen Studien nicht ermittelt.
- Vor Verordnung von ESAs sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Einbeziehung des Patienten erfolgen, die unter anderem folgende Faktoren einschließt: Art, Stadium und Prognose der Erkrankung, Schweregrad der Anämie, klinische Situation (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen), Behandlungspräferenz der Patienten. Die Patienten müssen über die heute bekannten Risiken bei Gabe von ESAs (thromboembolische Komplikationen, Stimulation des Tumorwachstums, verkürztes krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben) sorgfältig informiert werden.
- Die Verordnung von ESAs zur Behandlung der Anämie sollte nur bei Vorliegen von Anämie-Symptomen und in den zugelassenen Anwendungsgebieten erfolgen. Durch RCTs belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hb-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen.
- Nach den vorliegenden Studienergebnissen müssen in Abhängigkeit vom Basisrisiko, eine Bluttransfusion zu benötigen, z. B. bei einem Risiko von 30 % oder 70 %, zehn bzw. vier Patienten mit ESAs behandelt werden, um eine Bluttransfusion zu vermeiden. Durchschnittlich wurde der Transfusionsbedarf gegenüber der Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven) um 1,05 EKs reduziert.
- Für den therapeutischen Einsatz gelten alle heute verfügbaren ESAs entsprechend ihrem zugelassenen Applikationsweg als äquivalent. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde in Zulassungsverfahren nachgewiesen, dass sie in Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit den Zulassungsanforderungen im Vergleich zu dem jeweiligen Referenzarzneimittel entsprechen.
- Die Behandlung der Chemotherapie-assoziierten Anämie sollte bei Hb-Werten  $\leq 10$  g/dl begonnen und ESAs so dosiert werden, dass Hb-Werte zwischen 10 und 12 g/dl bzw.

zwischen 6,2 mmol/l und 7,45 mmol/l erreicht werden (vgl. Fachinformationen). Bei Hb-Werten > 12 g/dl muss eine Dosisanpassung der ESAs entsprechend der Fachinformation erfolgen und bei Hb-Werten  $\geq$  13 g/dl bzw. 8,07 mmol/l die Gabe von ESAs beendet werden. Nach einem Absinken des Hb-Wertes unter 12 g/dl ist die Therapie mit einer Dosis von 25 % unter der vorherigen wieder aufzunehmen. Falls unter Behandlung mit ESAs nach 6 - 8 Wochen die Therapieziele (hämatologisches Ansprechen, Verringerung des Transfusionsbedarfs) trotz Überprüfung und ggf. Anpassung der Dosis nicht erreicht werden, sollte die Verabreichung von ESAs ebenfalls beendet werden.

- Bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (z. B. multiples Myelom, maligne Lymphome) sollte vor der individuellen Entscheidung über die Gabe von ESAs zunächst eine Behandlung mit Chemotherapie und/oder Kortikosteroiden erfolgen, um die Zahl der Tumorzellen im Knochenmark zu reduzieren. Bei gleichzeitiger Verordnung von Wirkstoffen mit erhöhtem Risiko für thromboembolische Komplikationen (z. B. Thalidomid und Lenalidomid bei multiplem Myelom) ist eine besonders kritische Nutzen-Risiko-Abwägung der Verordnung von ESAs erforderlich.
- Spätestens 4 Wochen nach Beendigung der Chemotherapie sollte die Behandlung mit ESAs abgesetzt werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

## ☒ Kosten

Die in der nachfolgenden Kostentabelle angegebene Dosierung bezieht sich auf die Anfangsdosis gemäß Fachinformation. Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.

**Tabelle 2:** Kostenübersicht

(Stand Lauertaxe: 15.09.2010)

Wirkstoff	Präparat (Injektionslösung in Fertigspritze)	Dosis	Kosten pro Einzeldosis [€] <sup>1</sup>	Kosten pro Woche [€] <sup>1</sup>	Kosten für 8 Wochen [€] <sup>1</sup>
Epoetin alfa	Erypo <sup>®</sup> FS 10.000 I.E./ml	150 I.E./kg KG 3 x/Woche <sup>3</sup>	133,06	399,18	3.193,40
	Eprex <sup>®</sup> FS 10.000 I.E./ml		130,55	391,65	3.133,16
	Abseamed <sup>®</sup> 10.000 I.E./1 ml <sup>2</sup>		101,92	305,77	2446,12
	Binocrit <sup>®</sup> 10.000 I.E./1 ml <sup>2</sup>		101,92	305,77	2446,12
	Epoetin alfa Hexal <sup>®</sup> 10.000 I.E./1 ml <sup>2</sup>		101,92	305,77	2446,12
Epoetin zeta	Silapo <sup>®</sup> 10.000 I.E./1,0 ml <sup>2</sup>	150 I.E./kg KG 3 x/Woche <sup>3</sup>	101,92	305,77	2446,12
	Retacrit <sup>®</sup> 10.000 I.E./1,0 ml <sup>2</sup>		101,92	305,77	2446,12
Epoetin beta	NeoRecormon <sup>®</sup> 30.000 I.E.	30.000 I.E./Woche <sup>4</sup>	363,83	363,83	2910,64
Epoetin theta	Biopoin <sup>®</sup> 20.000 I.E./ml <sup>2</sup>	20.000 I.E./Woche <sup>7</sup>	211,97	211,97	1695,73
	Eporatio <sup>®</sup> 20.000 I.E./ml <sup>2</sup>		211,97	211,97	1695,76
Darbepoetin alfa	Aranesp <sup>®</sup> 150 µg	2,25 µg/kg KG /Woche <sup>5</sup>	450,32	450,32	3602,56
Erythrozytenkonzentrat					
Erythrozytenkonzentrat		225–375 ml / Beutel <sup>6</sup>	ca. 90,00 € / Beutel <sup>6</sup>		

<sup>1</sup> Kostenberechnung für eine ca. 70 kg schwere Person

<sup>2</sup> Biosimilar

<sup>3</sup> alternative Dosierung: 450 I.E./kg KG einmal pro Woche

<sup>4</sup> entsprechend ca. 450 I.E./kg KG pro Woche berechnet auf einen Patienten mit durchschnittlichem Gewicht

<sup>5</sup> alternative Dosierung: 500 µg (6,75 µg/kg KG) alle 3 Wochen

<sup>6</sup> Angaben: DRK, Blutspendedienst Deutschland, 22.10.2008

<sup>7</sup> empfohlene Anfangsdosis, unabhängig vom Körpergewicht einmal pro Woche

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ derzeit sieben Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin alfa, Epoetin zeta bzw. Epoetin theta und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen Anämie von Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten, zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt, die nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend charakterisieren, sondern die auch nachweisen, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden.

## ☒ Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung bei Tumorpatienten der symptomatischen, Chemotherapie-assoziierten Anämie zugelassen (s. Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta, zeta, sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa. Biochemische Unterschiede (z. B. in der Anzahl der Stickstoff-gebundenen Kohlenhydratseitenketten, in der Aminosäuresequenz) führen zu Unterschieden im Molekulargewicht, der Affinität zum EPO-R und der Pharmakokinetik. So besitzt Darbepoetin alfa gegenüber Epoetin alfa bzw. beta eine etwa dreifach längere Serumhalbwertszeit und weist gleichzeitig eine um etwa den Faktor vier verminderte Affinität zum EPO-R auf. Diese biochemischen Unterschiede bedingen jedoch keine Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften. Deshalb werden auch alle Wirkstoffe unter der Bezeichnung „Erythropoiesis-stimulating agents“ (ESAs) zusammengefasst.

Das Hormon EPO wird vorwiegend von der Niere gebildet und ist ein essentieller Wachstums- und Überlebensfaktor für erythroide Vorläuferzellen. Nach Bindung von EPO an spezifische EPO-R auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark werden Proliferation und Differenzierung stimuliert sowie das Überleben dieser Zellen verlängert, vor allem durch eine Hemmung des frühzeitigen, programmierten Zelltods (Apoptose). Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie) führt zu einer verstärkten Produktion von EPO und somit zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität.

Neben seiner wichtigen Funktion als Wachstumsfaktor der Erythropoese haben besonders präklinische Studien in den letzten Jahren die Rolle von EPO als pleiotropes Zytokin verdeutlicht. Darüber hinaus wurde an Tumorzelllinien, aber auch an primärem Tumorgewebe von Patienten sowohl eine Expression von EPO als auch von EPO-R gezeigt. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde für eine Stimulation des Tumorwachstums, z. B. durch direkte Wirkungen von EPO bzw. ESAs auf Tumorzellen oder indirekt über eine Induktion der Neoangiogenese in Tumoren, ist jedoch noch unklar.

Das Auftreten einer Anämie ist eine häufige Komplikation bei Tumorpatienten, wobei die Angaben zur Prävalenz bzw. Inzidenz in Abhängigkeit von der Definition der Anämie, der Art und dem Stadium der Tumorerkrankung und der durchgeführten Behandlung (z. B. Chemotherapie, Bestrahlung) variieren. Das National Cancer Institute (NCI) hat einheitliche Kriterien für die Klassifikation der Anämie, basierend auf den Hb-Werten, vorgeschlagen:

- Grad 0: Hb-Wert im Normbereich (12,0-16,0 g/dl bei Frauen und 14,0-18,0 g/dl bei Männern)
- Grad 1: milde Anämie (Hb-Wert > 10 g/dl bis Normbereich)
- Grad 2: mäßige Anämie (Hb-Wert 8,0-10,0 g/dl)
- Grad 3: schwere Anämie (Hb-Wert 6,5-7,9 g/dl)
- Grad 4: lebensbedrohliche Anämie (Hb-Wert < 6,5 g/dl).

In einer großen multinationalen, europäischen, prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit soliden Tumoren oder hämatologischen Neoplasien betrug die Prävalenz der Anämie bei Diagnose 39,3 % und lag im Verlauf der Beobachtungsstudie bei 67,0 %. Die Patienten wiesen bei Diagnose meistens eine milde Anämie auf, bei etwa 14 % der Patienten lagen im weiteren Verlauf die Hb-Werte bei < 10,0 g/dl und etwa 50 % der mit Chemotherapie behandelten Patienten hatten eine Anämie. In dieser Beobachtungsstudie wurde eine Korrelation zwischen Abnahme der Hb-Werte und Verschlechterung des Allgemeinzustandes beobachtet. Anämien traten besonders häufig bei Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen (maligne Lymphome, multiples Myelom), gynäkologischen Tumorerkrankungen und Lungenkarzinom auf. Die Pathophysiologie der bei Tumorerkrankungen auftretenden Anämie ist multifaktoriell. Auslösende Faktoren können sein: Knochenmarkbeteiligung bei z. B. hämatologischen Systemerkrankungen, Eisen- oder Vitamin B12- bzw. Folsäuremangel, okkulte Blutverluste, Niereninsuffizienz, Hämolyse und Suppression der Erythropoese infolge z. B. autoimmuner Prozesse bzw. Chemo- und/oder Strahlentherapie. Erst nach Ausschluss dieser Ursachen wird von einer Anämie bei chronischen Erkrankungen gesprochen, die nach der Eisenmangelanämie die zweithäufigste Anämieform in Deutschland ist. Als wesentliche pathophysiologische Mechanismen der Anämie bei chronischen Erkrankungen gelten heute eine verminderte Synthese von EPO, eine verminderte Ansprechbarkeit von erythroiden Vorläuferzellen auf EPO, eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten sowie ein Einfluss der Tumorerkrankung bzw. chronischen Entzündung auf die Eisenhomöostase. Die hohe Prävalenz der Tumoranämie, deren Auswirkungen auf den Allgemeinzustand bei Tumorpatienten und die an der Entstehung der Anämie bei chronischen Erkrankungen beteiligten pathophysiologischen Faktoren sind Grund für die Gabe von ESAs bei Tumorpatienten mit Anämie.

#### ☒ **Wirksamkeit**

Die Verordnung von ESAs bei Tumorpatienten mit symptomatischer Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von EKs, Verbesserung der Lebensqualität. Zu diesen Zielen wurden in der Vergangenheit zu ESAs zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien an Patienten mit soliden und/oder hämatologischen Neoplasien publiziert. Allerdings zeichneten sich diese klinischen Prüfungen durch eine sehr variable Methodik und Qualität aus. Die untersuchten Patientenkollektive unterschieden sich erheblich hinsichtlich ihrer begleitenden Therapien (Chemotherapie mit/ohne Cisplatin, Strahlenbehandlung, keine spezifische Begleittherapie) sowie Dosierungen bzw. Dosierungsschemata der verabreichten ESAs. Häufig fehlten auch Daten zum Hb-Ausgangswert, der eine Beurteilung des Schweregrades der Anämie ermöglicht hätte, und in keiner Studie wurden unterschiedliche Hb-Schwellenwerte im Hinblick auf die erreichten Endpunkte miteinander verglichen. Auch zu sonstigen, potenziell prädiktiven Faktoren konnten keine validen Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen gezogen werden.

Unter Berücksichtigung dieser methodischen Defizite wurden die vorhandenen Publikationen in den letzten Jahren von mehreren Institutionen im Rahmen von Metaanalysen oder systematischen Reviews ausgewertet. Die nachfolgend dargestellten Erkenntnisse der Cochrane-Gruppe aus 57 Studien an 9353 Patienten wurden in aktuellen Leitlinien zum Einsatz von Epoetin und Darbepoetin bei onkologischen Patienten wie auch in aktuellen Fachinformationen und in der Risikoinformation des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 31.7.2008 berücksichtigt.

#### **Hämatologisches Ansprechen**

Hämatologisches Ansprechen, definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einem Hb-Anstieg um mindestens 2 g/dl oder einem Hämatokrit (Hkt)-Anstieg um mindestens sechs Prozentpunkte, wurde für Epoetin und Darbepoetin bei der Mehrzahl von Patienten mit hämatologischen Neoplasien oder soliden Tumoren und einem Hb-Wert < 12 g/dl zu Studienbeginn gezeigt [Relatives Risiko (RR) 3,43; 95%, Konfidenzintervall (KI) 3,07 – 3,84;

insgesamt = 4307]. In 18 der 22 einbezogenen Studien erhielten die Patienten eine Chemotherapie, davon in neun Studien eine platinhaltige. Ohne begleitende Tumortherapie wurden vier Studien und in keiner Studie wurde eine Strahlentherapie durchgeführt.

### **Transfusionsrisiko**

Entsprechend einer Auswertung von 42 Studien mit insgesamt 6510 Patienten konnte das relative Risiko für Bluttransfusionen durch Gabe von ESAs signifikant um 36 % gesenkt werden (RR 0,64; 95% KI 0,60 - 0,68). Gut doppelt so häufig wurde eine platinhaltige wie eine platinfreie Chemotherapie gegeben (in 22 bzw. 10 Studien). In vier Studien wurde auf eine Chemotherapie verzichtet, in zwei Studien eine Radio- bzw. Radiochemotherapie eingesetzt, vier Studien mussten hinsichtlich der Begleittherapie als unklar eingeordnet werden. Eine differenzierte Berechnung zur Abschätzung der absoluten Risikoreduktion ergab in Abhängigkeit vom Basisrisiko der Patienten, eine Bluttransfusion zu benötigen, unterschiedliche Werte für die Number needed to treat: bei einem Risiko von 30 % müssen demnach zehn Patienten mit ESAs behandelt werden, um bei einem Patienten eine Bluttransfusion zu vermeiden, in einer Population mit einem Basisrisiko von 70 % sind es nur vier Patienten.

Bezogen auf die Anzahl vermiedener Blutkonserven ergab sich bei einem Gesamtkollektiv von 2353 Studienteilnehmern aus 14 Studien ein durchschnittlich geringerer Verbrauch von 1,05 Erythrozytenkonserven (95% KI -1,32 bis -0,78) im Vergleich zur Kontrollgruppe (durchschnittlicher Verbrauch: 3,34 Konserven). Insgesamt wird der Einfluss der ESAs auf diesen Zielparameter zwar als statistisch signifikanter, klinisch aber bescheidener Effekt bewertet.

Erythrozytentransfusionen sind daher - unter Berücksichtigung des Hb- und/oder Hkt-Wertes sowie des klinischen Gesamtbildes (z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankungen) - generell als geeignete Behandlungsoption bei schweren Tumor-bedingten Anämien anzusehen, besonders auch im Hinblick auf die Risiken einer Therapie mit ESAs. Bei der Notwendigkeit einer sofortigen Korrektur einer Anämie oder im Notfall sind sie das Mittel der Wahl.

### **Überlebensdauer**

Als weiteren patientenrelevanten Parameter untersuchte die Cochrane-Gruppe die Gesamtsterblichkeit aus den Ergebnissen von 42 Studien. Unter diesen fanden sich überwiegend Studien an Patienten mit soliden Tumoren (25 Studien), aber auch hämatologischen Neoplasien (8 Studien) sowie Studien mit einem gemischten Kollektiv (8 Studien) und eine Studie an Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, zu dessen Behandlung ESAs nicht zugelassen sind. Eine Chemotherapie wurde in 16 Studien mit, in 13 Studien ohne platinhaltige Therapeutika appliziert. Bestrahlt wurden die Patienten in acht Studien, während in drei Studien Patienten ohne begleitende antitumoröse Therapie eingeschlossen waren und in zwei Publikationen die Behandlung unklar blieb. Die durchschnittlichen Hb-Ausgangswerte lagen unter 10 g/dl (20 Studien), zwischen 10 und 12 g/dl (8 Studien), über 12 g/dl (7 Studien). Nicht mitgeteilt wurden sie in sieben weiteren Studien. In 29 Studien lag die mediane Beobachtungsdauer unter einem Jahr, in den restlichen Studien betrug sie mehr als ein Jahr. Bei der Mehrheit der Studien (n = 37) wurden Epoetine (alfa oder beta) untersucht. Insgesamt (n = 8167) fand sich ein Trend zu einem verkürzten Überleben der mit ESAs behandelten Patienten [Hazard Ratio (HR) 1,08; 95 % CI 0,99 - 1,18], wobei keine Hinweise auf besonders gefährdete Subgruppen identifiziert werden konnten.

In einer aktuellen, auf der Auswertung individueller Patientendaten basierenden Metaanalyse bei 13.933, in 53 RCTs untersuchten Krebspatienten erhöhte die Gabe von ESAs die Mortalität während der aktiven Studienphase (HR: 1,17; CI: 1,06–1,30) und verschlechterte das Gesamtüberleben (HR: 1,06; CI: 1,00–1,12). Auch bei den 10.441 Patienten mit Chemotherapie wurde durch die Gabe von ESAs die Mortalität (HR: 1,10; CI: 0,98–1,24) erhöht und das Gesamtüberleben (HR: 1,04; CI: 0,97–1,11) vermindert.

## Tumoransprechen

Die von der Cochrane-Gruppe herangezogenen Publikationen (13 Studien, insgesamt = 2833) lieferten keine validen Daten, die eine zuverlässige Beurteilung des Tumoransprechens erlauben würden.

## Lebensqualität

Der wichtige Aspekt der Lebensqualitätsverbesserung wurde anhand der Daten von 16 Studien analysiert. Diese umfassten überwiegend Kollektive mit einem Ausgangs-Hb-Wert < 10 g/dl und wandten ein breites Instrumentarium von Fragebögen und Messskalen an, um z. B. Parameter wie körperliches, funktionelles, soziales, emotionales Wohlbefinden bzw. Fatigue (FACT: Functional Assessment to Cancer Treatment) oder Kategorien wie Energieniveau, Alltagsaktivitäten, gesamte Lebensqualität (VAS: Visual analogue scale) darzustellen. Zusätzlich kamen eine Vielzahl weiterer Messskalen und deren Subskalen zum Einsatz. Dabei waren die Schwerpunkte und der Detaillierungsgrad der verwendeten Messskalen in den einzelnen Untersuchungen sehr unterschiedlich.

Die Validität der Resultate wird insgesamt kritisch bewertet. Zum Teil fehlte in den Studien eine Randomisierung oder Verblindung und/oder die Erfassung der Lebensqualität stellte keinen primären Endpunkt dar. Die meisten Studien gingen mit hohen Drop-out-Raten (> 20 %) einher. Oft blieb auch unklar in welchem zeitlichen Abstand zu therapeutischen Maßnahmen die Befragung stattgefunden hatte. Lediglich eine numerische Gegenüberstellung signifikanter Ergebnisse der verschiedenen Bewertungsskalen fiel zugunsten von ESAs aus, wobei allerdings ein möglicher Publikationsbias berücksichtigt werden muss und eine quantitative Abschätzung des Effektes nicht erfolgen kann.

## ☒ Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von ESAs bei onkologischen Patienten sind - neben dem Auftreten von Kopfschmerzen - ein dosisabhängiger Blutdruckanstieg oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie. Eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und ggf. seine medikamentöse Einstellung sind erforderlich. Wenn eine ausreichende Blutdruckeinstellung nicht erzielt werden kann, ist die Dosierung der ESAs zu reduzieren bzw. der Wirkstoff abzusetzen.

Selten wurden Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut beschrieben, auch über potenziell schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen wurde berichtet. Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet.

Nach Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit ESAs trat sehr selten (überwiegend nach subkutaner Gabe) infolge der Bildung neutralisierender Antikörper gegen EPO eine isolierte Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) auf. Daher sind die Fachinformationen der Arzneimittel zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (s. Abschnitt Wirkungen) auch die Retikulozytenzahl sowie ggf. die Anti-EPO-Antikörper zu bestimmen sind und bei Vorliegen einer Erythroblastopenie die Behandlung mit ESAs abzubrechen ist.

Die Expression von EPO und EPO-R wurde nicht nur in normalen, nichthämatologischen Geweben (z. B. Gehirn, Darm, Gefäßendothel), sondern auch auf der Oberfläche von zahlreichen soliden Tumoren wie Prostata-, Lungen- oder gynäkologischen Karzinomen (Brust, Ovar, Zervix, Endometrium) nachgewiesen. Daraus resultieren Bedenken, dass ESAs das Wachstum von Tumoren anregen können.

Besondere Aufmerksamkeit erzeugte eine Metaanalyse von 51 Phase-III-Studien, die die Gabe von ESAs mit einer Placebo- oder Standardbehandlung bei der Therapie der Anämie

von Tumorpatienten verglichen. Die Daten von insgesamt 13611 Patienten aus diesen 51 klinischen Prüfungen wurden hinsichtlich der Mortalitätsraten evaluiert, die von 8172 Patienten (38 Studien) im Hinblick auf das Auftreten thromboembolischer Ereignisse. Mit ESA behandelte Tumorpatienten hatten sowohl ein signifikant erhöhtes Risiko für Thromboembolien (334 Ereignisse/4.610 mit ESA behandelte Patienten vs. 173 Ereignisse/3.562 Kontrollpatienten; 7,5 % vs. 4,9 %; RR: 1,57; 95 % KI: 1,31 - 1,87) als auch ein erhöhtes Sterberisiko (Hazard Ratio 1,10; 95 % KI: 1,01 - 1,20).

Eine im Juni 2008 veröffentlichte retrospektive Analyse untersuchte Risikofaktoren, die eine leukämische Transformation bei Patienten mit primärer Myelofibrose begünstigen könnten. Unerwartet ergab sich u. a. eine signifikante Assoziation zu einer vorherigen Therapie mit ESAs ( $p=0,004$ ), die allerdings außerhalb des zugelassenen Anwendungsbereiches stattgefunden hatte. Dieser Befund bedarf deshalb einer weiteren Abklärung in prospektiven Studien.

Die folgende Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Studien, die wegen signifikant erhöhter Tumorprogression und/oder verkürzter Überlebensdauer zu Anwendungseinschränkungen seitens der Behörden geführt haben<sup>4</sup>:

---

<sup>4</sup> [http://www.amgen.com/pdfs/misc/healthcare\\_professionals\\_letter.pdf](http://www.amgen.com/pdfs/misc/healthcare_professionals_letter.pdf)

Tabelle 3<sup>5</sup>

Studie/Tumor (n)	Hämoglobin Zielwert	Erreichter Hb-Wert (Median, Q1, Q3)	Primärer Endpunkt	Negatives Resultat im ESA-Arm
<b>Chemotherapie</b>				
<b>Cancer Study 1 (BEST)</b> Metastatic breast cancer (n=939) <b>Leyland-Jones B 2005</b>	12-14 g/dl	12,9 g/dl 12,2; 13,3 g/dl	Gesamtüberleben über 12 Monate	Vermindertes Gesamtüberleben nach 12 Monaten
<b>Cancer Study 2 (2000-0161)</b> Lymphoid malignancy (n=344) <b>Hedenus M 2003</b>	13-15 g/dl (M) 13-14 g/dl (F)	11,0 g/dl 9,8; 12,1 g/dl	Rate an Patienten mit hämatologischem Ansprechen	Vermindertes Gesamtüberleben
<b>Cancer Study 3 (PREPARE)</b> early breast cancer (n=733) <sup>6,7,8</sup>	12,5-13 g/dl	13,1 g/dl 12,5; 13,7 g/dl	Rückfallfreies und Gesamtüberleben	Vermindertes rückfallfreies und Gesamtüberleben nach 3 Jahren
<b>Cancer Study 4 (GOG 191)</b> cervical cancer (n=114) <b>Thomas G 2008</b>	12-14 g/dl	12,7 g/dl 12,1; 13,3 g/dl	Progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle	Vermindertes progressionsfreies und Gesamtüberleben und lokoregionale Kontrolle nach 3 Jahren
<b>Nur Radiotherapie</b>				
<b>Cancer Study 5 (ENHANCE)</b> Head and neck cancer (n=351) <b>Henke M 2003</b>	≥15 g/dl (M) ≥14 g/dl (F)	Nicht verfügbar	Lokoregional progressionsfreies Überleben	Vermindertes lokoregional progressionsfreies Überleben nach 3 Jahren und vermindertes Gesamtüberleben
<b>Cancer Study 6 (DAHANCA 10)</b> Head and neck cancer (n=522) <b>Overgaard J 2006 (Interim A.)</b>	14-15,5 g/dl	Nicht verfügbar	Lokoregionale Krankheitskontrolle	Verminderte lokoregionale Krankheitskontrolle
<b>Weder Chemo- noch Radiotherapie</b>				
<b>Cancer Study 7 (EPO-CAN-20)</b> NSCL (n=70) <b>Wright JR 2007 (Interim A.)</b>	12-14 g/dl	Nicht verfügbar	Lebensqualität	Vermindertes Gesamtüberleben
<b>Cancer Study 8 (2001-0130)</b> Non-myeloid malignancy (n=989) <b>Smith RE 2008</b>	12-13 g/dl	10,6 g/dl 9,4; 11,8 g/dl	RBC-Transfusionen	Vermindertes Gesamtüberleben

g/dl: Gramm pro Deziliter; M: Männer; F: Frauen

<sup>5</sup> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm200391.htm>

<sup>6</sup> <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b2-01-01-Amgen.pdf>

<sup>7</sup> <http://www.medscape.com/viewarticle/571464?src=rss>

<sup>8</sup> <http://www.medicalnewstoday.com/articles/90405.php>

## Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe

(zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie)

Beschluss vom: 23. Juni 2011

In Kraft getreten am: 22. September 2011

BAnz. 2011, Nr. 143 vom 21.09.2011, S. 3313

### 

Alle Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffe (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESAs) sind in Deutschland zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz zugelassen. Arzneimittel, die Epoetin alfa, Epoetin beta, Epoetin theta, Epoetin zeta, Darbepoetin alfa oder Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta enthalten, sind bei Patienten mit renaler Anämie zur intravenösen wie auch zur subkutanen Anwendung zugelassen. Epoetin alfa-haltige Biosimilars sind bei Patienten mit renaler Anämie nur für die intravenöse Verabreichung zugelassen, da die Daten für die Sicherheit der subkutanen Anwendung nicht ausreichen. Mit Ausnahme von Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta und Epoetin theta bezieht sich die Zulassung auch auf pädiatrische Patienten mit renaler Anämie unter Hämodialysebehandlung.

Weitere Indikationen wie die Behandlung der symptomatischen Anämie und die Reduktion des Transfusionsbedarfs bei onkologischen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, sind an dieser Stelle nicht dargestellt. Diesbezüglich wird auf den Therapiehinweis zu Erythropoese-stimulierenden Wirkstoffen (zur Behandlung der symptomatischen Anämie bei Tumorpatienten, die eine Chemotherapie erhalten [Beschluss vom 17. Juni 2010, BAnz. S. 3473]) verwiesen. Auch zusätzliche, seltenere Indikationen zur Vorbereitung von autologen Bluttransfusionen sind nicht Gegenstand dieses Therapiehinweises.

Tabelle 1: Fertigarzneimittel zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung <sup>*)</sup>	Anwendungsgebiete <sup>*)</sup>
Epoetin alfa	Erypo <sup>®</sup> FS Eprex <sup>®</sup> FS	i.v., s.c.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b> <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung</li> <li>schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist</li> </ul>
	Abseamed <sup>®</sup> Binocrit <sup>®</sup> Epoetin alfa Hexal <sup>®</sup>	i.v.	
Epoetin zeta	Silapo <sup>®</sup> Retacrit <sup>®</sup>	i.v., s.c.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b> <i>Kinder + Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Hämodialysebehandlung</li> </ul> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz unter Peritonealdialysebehandlung</li> <li>schwere symptomatische renale Anämie mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig ist</li> </ul>

Wirkstoff	Präparat	Art der Verabreichung <sup>*)</sup>	Anwendungsgebiete <sup>*)</sup>
Epoetin beta	Neo-Recormon®	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie infolge chronischer Nierenerkrankung (CKD)</b>
Epoetin theta	Biopoin® Eporatio®	i.v., s.c.	<b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b> <i>Erwachsene:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</li> </ul>
Darbepoetin alfa	Aranesp®	i.v., s.c.	<i>Kinder + Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz</b>
Methoxy-Polyethylen-glycol-Epoetin beta	Mircera®	i.v., s.c.	<i>Erwachsene:</i> <b>Symptomatische Anämie bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD)</b>

<sup>\*)</sup> gemäß Fachinformationen

#### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

ESAs werden intravenös oder subkutan (Ausnahme: Biosimilars Epoetin alfa nur intravenös) appliziert und stimulieren wie das körpereigene Hormon Erythropoetin (EPO) die Proliferation, Differenzierung und das Überleben von Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark. Die biologischen Wirkungen der gentechnologisch hergestellten ESAs werden ebenso wie die des Glykoproteins EPO durch Bindung an den Erythropoetin-Rezeptor (EPO-R) vermittelt, der spezifisch auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark exprimiert wird.

Für den therapeutischen Einsatz gelten heute alle verfügbaren ESAs als vergleichbar. Für die als sogenannte „Biosimilars“ von der Europäischen Kommission zugelassenen ESAs wurde nachgewiesen, dass ihre Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit in den zugelassenen Indikationen ausreichend belegt sind und dem Zulassungsstandard entsprechen.

Durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) belegte Therapieziele sind ein Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes und eine Verringerung bzw. Vermeidung von Bluttransfusionen. Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität konnte anhand der vorliegenden Studien bisher nicht eindeutig gezeigt werden. Dem gegenüber stehen RCTs, die belegen, dass ein zu hoher Hämoglobinzielwert (> 12 g/dl) schwerwiegende Risiken (z. B. Erhöhung der Schlaganfallrate, thromboembolische Komplikationen) beinhaltet.

Bei der Verordnung von ESAs zur Behandlung der symptomatischen renalen Anämie müssen folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Vor Verordnung der ESAs müssen andere mögliche Ursachen einer Anämie (siehe Abschnitt Wirkungen) ausgeschlossen und bei laborchemischen Hinweisen für einen Eisenmangel bzw. leere Eisenspeicher im Knochenmark eine Eisensubstitution parallel zur Gabe von ESAs begonnen werden. Auch während der Behandlung mit ESAs sind die Eisenspeicher zu überprüfen und ggf. Eisen zu substituieren.
- Vor Verordnung von ESAs sollte unter Einbeziehung der Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, die unter anderem folgende Faktoren einschließt: Art, Stadium und Prognose der Erkrankung, Schweregrad der Anämie, klinische Situation

(z. B. kardiovaskuläre oder pulmonale Begleiterkrankungen), Behandlungspräferenz der Patienten. Die Patienten müssen über die Risiken bei der Gabe von ESAs (erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit zu hohen Hb-Werten, thromboembolische Komplikationen, erhöhtes Risiko von Schlaganfällen, mögliche Stimulation des Tumorstwachstums) sorgfältig und aktuell informiert werden.

- Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) hat nach Abschluss eines Risikobewertungsverfahrens für alle Indikationen einheitliche Therapieziele empfohlen. Danach soll der Zielwert des Hb für Erwachsene zwischen 10 und 12 g/dl (entsprechend 6,2 - 7,45 mmol/l) und für Kinder zwischen 9,5 und 11 g/dl (entsprechend 5,9 - 6,8 mmol/l) liegen und damit den physiologischen Normbereich unterschreiten.
- Die Behandlung der symptomatischen renalen Anämie sollte abhängig von der individuellen klinischen Symptomatik ab Hämoglobin-Werten  $\leq 10,0$  g/dl erwogen werden, nachdem andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen wurden.
- Bei Hämoglobinwerten  $< 9$  g/dl muss das Risiko vermehrt notwendiger Transfusionen gegenüber einem erhöhten Schlaganfallsrisiko abgewogen werden. Insbesondere bei Patienten, die für eine Transplantation infrage kommen, muss die mögliche Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene durch Erythrozytenkonzentrate berücksichtigt werden.
- Ein Anheben des Hb-Wertes über 12 g/dl bringt für den Patienten keine messbaren Vorteile, sondern kann mit erhöhten Risiken verbunden sein. Außerdem wäre dafür eine Erhöhung der Epoetin- bzw. Darbepoetin-Dosis erforderlich.
- Die Dosis der ESAs sollte angepasst werden, wenn der Hb-Wert um mehr als 2 g/dl/Monat steigt oder sinkt und/oder wenn der Hb-Wert außerhalb des oben genannten Zielbereichs gerät.
- Für die Biosimilars wurden von der EMA im Vergleich zum Referenzpräparat in den Zulassungsstudien keine klinisch relevanten Dosisunterschiede festgestellt. In den der Zulassung entsprechenden Applikationsformen stellen Biosimilars eine kostengünstige Alternative dar.
- Für Epoetin alfa und beta wurde gezeigt, dass ein Einsparpotential durch Reduktion der Dosis bei subkutaner im Vergleich zur intravenösen Anwendung besteht.

## ☒ Kosten

Die in der nachfolgenden Kostentabelle angegebene Dosierung bezieht sich auf die Anfangsdosis gemäß Fachinformation. Die Kostenberechnung erfolgte anhand des kostengünstigsten Präparates (Apothekenverkaufspreis) einschließlich Import.

Tabelle 2: Kostenübersicht

Wirkstoff	Präparat	Dosis <sup>1</sup>	Kosten für 12 Wochen <sup>2,3,12</sup>
Epoetin alfa	Erypo® FS 4000 I.E./0,4 ml	50 I.E./kg KG	1362,54 €
	Eporex® FS 4000 I.E./0,4 ml	3 x/Woche (i.v./s.c.) <sup>4,5</sup>	1321,68 €
	Abseamed® 4000 I.E./0,4 ml	50 I.E./kg KG	1214,04 €
	Binocrit® 4000 I.E./0,4 ml	3 x/Woche (i.v.) <sup>5,6</sup>	1136,34 €
	Epoetin alfa Hexal® 4000 I.E./0,4 ml		1226,34 €

Wirkstoff	Präparat	Dosis <sup>1</sup>	Kosten für 12 Wochen <sup>2,3,12</sup>
Epoetin zeta	Silapo <sup>®</sup> 4000 I.E./0,4 ml	50 I.E./kg KG	1226,34 €
	Retacrit <sup>®</sup> 4000 I.E./0,4 ml	3 x/Woche (i.v./s.c.) <sup>5</sup>	1226,34 €
Epoetin beta	NeoRecormon <sup>®</sup> 2000 I.E.	20 I.E./kg KG	675,36 €
	NeoRecormon <sup>®</sup> 3000 I.E.	3 x/Woche (s.c.) <sup>7</sup>	
Epoetin theta	Biopoin <sup>®</sup> 2000 I.E./0,5 ml	40 I.E./kg KG	1008,18 €
	Eporatio <sup>®</sup> 2000 I.E./0,5 ml	3 x/Woche (i.v.) <sup>7</sup>	
	Biopoin <sup>®</sup> 2000 I.E./0,5 ml	20 I.E./kg KG	616,38 €
	Eporatio <sup>®</sup> 2000 I.E./0,5 ml	3 x/Woche (s.c.) <sup>8</sup>	616,38 €
Epoetin theta	Biopoin <sup>®</sup> 3000 I.E./0,5 ml	40 I.E./kg KG	920,28 €
	Eporatio <sup>®</sup> 3000 I.E./0,5 ml	3 x/Woche (i.v.) <sup>8</sup>	920,28 €
Darbepoetin alfa	Aranesp <sup>®</sup> 40 µg	0,45 µg/kg KG/ Woche (i.v./s.c.) <sup>9</sup>	1293,15 €
Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta	Mircera <sup>®</sup> 50 µg/0,3 ml	0,6 µg/kg KG/ alle 2 Wochen (i.v./s.c.) <sup>10</sup>	808,10 €
Erythrozytenkonzentrat (EK)			
Erythrozytenkonzentrat	225–375 ml / Beutel <sup>11</sup>		ca. 88 € / Beutel <sup>11</sup>

Stand Lauertaxe: 1. September 2011

<sup>1</sup> Dosierung gemäß Fachinformation (Anfangsdosis bzw. Korrekturphase).

<sup>2</sup> Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import sowie kostengünstiger Stückelungen; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

<sup>3</sup> Kostenberechnung für eine 70 kg schwere Person.

<sup>4</sup> Verabreichung vorzugsweise intravenös.

<sup>5</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Hämodialysepatienten und erwachsene Patienten mit Niereninsuffizienz, die noch nicht dialysepflichtig sind. Dosierung für erwachsene Peritonealdialyse-Patienten: 50 I.E./kg KG, 2 x/Woche.

<sup>6</sup> Nur zur intravenösen Applikation zugelassen.

<sup>7</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten.

<sup>8</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen.

<sup>9</sup> Dosisangabe für erwachsene und pädiatrische Patienten. Alternative subkutane Gabe bei nicht-dialysepflichtigen erwachsenen und pädiatrischen Patienten: 0,75 µg/kg KG/alle 2 Wochen.

<sup>10</sup> Dosisangabe für erwachsene Patienten, die aktuell nicht mit einem Erythropoese-stimulierenden Wirkstoff (ESA) behandelt werden. Anwendung wird für Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

<sup>11</sup> Angaben: DRK, Blutspendedienst Berlin, 17. August 2009.

<sup>12</sup> Die Darstellung des maximalen Zeitraums der Anfangsdosis kann unterschritten werden.

Nach Ablauf des Patentschutzes für die erstzugelassenen ESAs stehen als „Biosimilars“ mehrere Präparate zur Verfügung. Sie enthalten ebenfalls gentechnologisch hergestelltes Epoetin und sind wie die Referenzarzneimittel zur Behandlung der renalen Anämie zugelassen. Zur Zulassung wurden der Europäischen Kommission entsprechend den für die Nachfolgeprodukte erythropoetinreicher biologischer Arzneimittel entwickelten Richtlinien die Ergebnisse geeigneter Untersuchungen vorgelegt. Diese charakterisieren nicht nur den enthaltenen Wirkstoff hinreichend, sondern weisen auch nach, dass die Anforderungen in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit des geprüften Arzneimittels erfüllt werden.

Ein Erythrozytenkonzentrat (EK) kostet ca. 88 €. Die Gabe ist nur bei symptomatischer schwerer Anämie gerechtfertigt. Neben dem Infektionsrisiko besteht auch die Gefahr einer Bildung von Alloantikörpern gegen Blutgruppenantigene vor einer geplanten Transplantation.

## ☒ Wirkungen

In Deutschland sind verschiedene gentechnologisch hergestellte Varianten des körpereigenen Glykoproteins EPO zur Behandlung der chronischen Anämie bei Niereninsuffizienz zugelassen (siehe Tabelle 1). Hierzu zählen: Epoetin alfa, beta, theta und zeta, Methoxy-Polyethylenglycol-Epoetin beta sowie das Epoetin-Analogon Darbepoetin alfa. Biochemische Unterschiede (z. B. in der Anzahl der Stickstoff-gebundenen Kohlenhydratseitenketten, in der Aminosäuresequenz) führen zu Unterschieden im Molekulargewicht, der Affinität zum EPO-Rezeptor und der Pharmakokinetik. So besitzt Darbepoetin alfa gegenüber Epoetin alfa bzw. beta eine etwa dreifach längere Serumhalbwertszeit und weist gleichzeitig eine um etwa den Faktor vier verminderte Affinität zum EPO-Rezeptor auf. Diese biochemischen Unterschiede bedingen jedoch keine Unterschiede in den pharmakodynamischen Eigenschaften. Deshalb werden auch alle Wirkstoffe unter der Bezeichnung „Erythropoiesis-stimulating agents“ (ESAs) zusammengefasst.

Das Hormon EPO wird vorwiegend von der Niere gebildet und ist ein essentieller Wachstums- und Überlebensfaktor für erythroide Vorläuferzellen. Nach Bindung von EPO an spezifische EPO-Rezeptoren auf Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark werden Proliferation und Differenzierung stimuliert sowie das Überleben dieser Zellen verlängert, vor allem durch eine Hemmung des frühzeitigen, programmierten Zelltods (Apoptose). Jede Form von Sauerstoffmangel (Hypoxie) führt zu einer verstärkten Produktion von EPO und somit zu einer Zunahme der Sauerstofftransportkapazität.

## ☒ Wirksamkeit

Die Verordnung von ESAs bei Patienten mit renaler Anämie hat folgende Therapieziele: Anstieg des Hb-Wertes, Vermeidung von Anämie-bedingten Symptomen bzw. Organschäden, Reduktion bzw. Verhinderung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Morbidität und Sterblichkeit.

Die Wirksamkeit von ESAs wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit und ohne Dialysepflicht im Vergleich zur Nichtgabe oder Placebo und im Vergleich verschiedener Hämoglobinzielwerte dargestellt.

### **Hämatologisches Ansprechen**

Die Gabe von ESAs kann die Anämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verbessern, Hämoglobin und Hämatokrit steigen an. Dies wurde in neun Studien an Präodialysepatienten, in einer Untersuchung bei Peritonealdialysepatienten und in fünf Studien bei Dialysepatienten bestätigt.

### **Reduktion der Transfusionsrate**

Entsprechend einer Auswertung von drei Studien mit 300 Probanden konnte das relative Risiko des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten (EK) durch die Gabe von ESAs statistisch signifikant um 85 % reduziert werden (RR: 0,15 [95 % KI: 0,05–0,47]).

Hinweise für eine Reduktion der Transfusionsrate ergaben sich ebenfalls bei Präodialysepatienten in der TREAT-Studie, in der die Gabe von EK nur bei 297 Patienten in der Interventionsgruppe (Hämoglobinzielwert > 13 g/dl) im Vergleich zu 496 Patienten in der Placebogruppe notwendig ( $p < 0,001$ ) war.

In einer weiteren Studie waren bei Dialysepatienten mit niedrigem Hämoglobinzielwert (Hb 9,5–11,5 g/dl) 0,66 (95 % KI: 0,59–0,74) Transfusionen pro Jahr und Patient gegenüber 0,26

(95 % KI: 0,22–0,32) in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert (Hb 13,5–14,5 g/dl) erforderlich ( $p = 0,0001$ ).

### **Beginn der Dialysepflicht**

In fünf Untersuchungen wurde weder die Zahl der Patienten, die im Studienzeitraum dialysepflichtig wurden, noch die Dauer bis zum Beginn der Nierenersatztherapie (eine Studie) durch den Gebrauch von ESAs signifikant beeinflusst.

In drei Studien war ein Hämoglobinzielwert  $< 12$  g/dl nicht mit einem erhöhten Risiko für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz, die ein Nierenersatzverfahren notwendig machte, gegenüber einem Hämoglobinzielwert von  $> 13$  g/dl verbunden.

In der CREATE-Studie (Hb-Zielwerte 10,5-11,5 vs. 13,0-15,0 g/dl) wurden signifikant mehr Patienten in der Gruppe mit hohem Hämoglobinzielwert als in der Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert dialysepflichtig (127 vs. 111,  $p = 0,03$ ). In der CHOIR-Studie (Hb-Zielwerte 11,3 vs. 13,5 g/dl) war ebenso wie in der TREAT-Studie (Zielwerte  $> 9$  g/dl vs. 13,0 g/dl) kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitung eines Nierenersatzverfahrens nachweisbar.

### **Lebensqualität**

Studien zur Lebensqualität, die den Gebrauch von ESAs gegenüber dem Nichtgebrauch oder Placebo bei Dialysepatienten untersuchen, fehlt häufig die Randomisierung oder Verblindung. Außerdem werden sehr unterschiedliche Messverfahren benutzt. Valide Studien könnten nur noch den Einfluss verschiedener Hämoglobinzielwerte auf die Lebensqualität bei Dialysepatienten überprüfen.

In einem Cochrane Review, in dem Studien mit sehr unterschiedlichen Untersuchungsmethoden an Prädialysepatienten zur Lebensqualität ausgewertet wurden, sowie in einer Arbeit bei Dialysepatienten mit dem Kidney Disease Questionnaire und in der CREATE Studie konnte in einzelnen Parametern (z. B. physische Funktionen, Vitalität) eine Erhöhung der Lebensqualität und der Leistungsfähigkeit gezeigt werden.

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei Dialysepatienten ( $n = 596$ ) ohne symptomatische Herzerkrankung zeigte in einer Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert (13,5–14,5 g/dl) Verbesserungen lediglich in einem Energie/Ermüdungsscore gegenüber einer Gruppe mit niedrigem Hämoglobinzielwert (9,5–11,5 g/dl). Die übrigen 19 untersuchten Variablen zeigten keine Veränderung.

In der CHOIR-Studie (1432 Probanden, durchschnittliche Behandlungsdauer 16 Monate) kam es zu keiner Verbesserung der Lebensqualität in der Gruppe mit einem hohen Hämoglobinzielwert gegenüber der Gruppe mit einem niedrigen Hämoglobinzielwert. Eine Meta-Analyse von neun Studien, in der der Einfluss höherer angestrebter Hämoglobinzielwerte ( $> 12$  g/dl) mit denen niedriger und mittlerer Hämoglobinzielwerte (Hb 9–12 g/dl) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgewertet wurde, bestätigt die Ergebnisse: Die gefundenen Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität werden als gering und klinisch nicht bedeutsam eingestuft.

Die TREAT-Studie (4038 Prädialysepatienten, durchschnittliche Behandlungsdauer 29,1 Monate), welche als einzige Studie doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt wurde und die in oben genannte Meta-Analyse noch nicht eingeflossen ist, zeigt nur eine moderate, klinisch fragliche Verbesserung bezüglich der Verringerung von Fatigue-Symptomen. Die Skalen Vitalität und körperliche Funktionsfähigkeit des SF-36 weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Weitere Ergebnisse des SF-36 werden in der Publikation nicht berichtet.

### **Sterblichkeit**

In zwei Meta-Analysen und in der TREAT-Studie zeigte sich bei der Behandlung mit ESA vs. kein ESA/Placebo bei Patienten mit renaler Anämie keine Verringerung der Gesamtmortalität. Bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Mortalität konnte in einer Meta-Analyse, in die

drei ältere Studien minderer Qualität mit 564 Patienten eingingen, eine signifikante Reduktion festgestellt werden. Dem steht die hochwertige TREAT-Studie mit 4038 Patienten (ausschließlich Präodialysepatienten) gegenüber, die keine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität ergab und ein signifikant erhöhtes Schlaganfallrisiko (1,38–2,68,  $p < 0,001$ ) zeigte.

Die Behandlung von Patienten mit renaler Anämie zu einem Hämoglobinzielwert  $> 12$  g/dl im Vergleich zu niedrigeren Hämoglobinzielwerten führte zu keinem signifikanten Unterschied sowohl bezüglich der Gesamtmortalität als auch der kardiovaskulären Letalität. In einer weiteren Meta-Analyse, in der hohe (12–16 g/dl) mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (9,0–12 g/dl) bei nierenkranken Patienten mit und ohne Dialyse untersucht wurden, wurde eine signifikant höhere Gesamtmortalität (RR 1,17 [95 % KI: 1,01–1,35],  $p = 0,031$ ) in der Gruppe mit dem hohen Hämoglobinzielwert festgestellt.

### **Hämoglobinzielwerte**

Die Frage nach geeigneten Hämoglobinzielwerten wurde in drei Studien bei Patienten, die noch nicht mit einer Nierenersatztherapie behandelt wurden, und in einer Studie bei Dialysepatienten anhand patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Keine dieser Studien konnte ebenso wie zwei Meta-Analysen Vorteile höherer Hämoglobinzielwerte bezüglich Sterblichkeit oder Erreichen einer Dialysepflicht bei chronisch niereninsuffizienten Patienten mit und ohne Dialyse bestätigen. Zwei dieser Studien wurden sogar wegen eines negativen Trends der kardiovaskulären Mortalität in der Gruppe mit höheren Hämoglobinzielwerten abgebrochen.

### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Häufigste unerwünschte Wirkung während der Behandlung mit ESAs ist ein dosisabhängiger Anstieg des Blutdrucks oder die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie. Der Blutdruckanstieg kann medikamentös behandelt werden. Mit den anfangs üblichen sehr hohen Dosen wurden Therapieunterbrechungen wegen schlecht kontrollierter Hypertonie beschrieben. Hypertensive Krisen mit enzephalopathieähnlichen Symptomen (z. B. Kopfschmerzen und Konfusion) und sehr selten generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle traten bei einzelnen Patienten mit normalem oder erniedrigtem Blutdruck auf.

Nach Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit ESAs trat sehr selten (überwiegend nach subkutaner Gabe) infolge der Bildung neutralisierender Antikörper gegen EPO eine isolierte Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) auf. Daher sind die Fachinformationen der ESAs zu beachten, nach denen bei nachlassender Wirksamkeit neben den anderen möglichen Ursachen (siehe Abschnitt Wirkungen) auch die Retikulozytenzahl sowie ggf. die Anti-EPO-Antikörper zu bestimmen sind und bei Vorliegen einer Erythroblastopenie die Behandlung mit ESAs abzubrechen ist.

Besonders zu Therapiebeginn wurden Influenza-ähnliche Symptome mit Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber, Hautausschlag und Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet. Weiterführende Informationen zu den unerwünschten Wirkungen sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sollte die Hämoglobin-Konzentration in der Erhaltungsphase die empfohlene Obergrenze des Hämoglobinzielwertes nicht überschreiten. Ergebnisse der CHOIR- und der CREATE-Studie zeigten, dass bei renaler Anämie eine Anhebung des Hämoglobinzielwertes auf 13 bis 15 g/dl im Vergleich mit niedrigen Hämoglobinzielwerten (10,5 bis 11,5 g/dl) mit einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verbunden sein kann. In die Fachinformationen wurde ein entsprechender Hinweis aufgenommen.

Insbesondere bei Hämodialysepatienten, die eine Tendenz zur Hypotonie aufweisen oder deren arteriovenöse Fisteln Komplikationen aufweisen (z. B. Stenosen, Aneurysmen, etc.),

sind Shuntthrombosen aufgetreten. Eine frühzeitige Korrektur des Shunts und eine Thromboseprophylaxe (z. B. Gabe von Acetylsalicylsäure) werden bei dieser Patientengruppe empfohlen.

Hinweise auf ein häufigeres Auftreten von Schlaganfällen (101 versus 53,  $p < 0,001$ ) und venösen Thromboembolien (41 versus 23,  $p = 0,02$ ) zeigte sich unter der Gabe von Darbepoetin bei noch nicht dialysepflichtigen Diabetikern mit renaler Anämie im Vergleich zu Placebo.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## **Etanercept**

(z.B. Enbrel®)

Beschluss vom: 10.12.1999

In Kraft getreten am: 01.04.2001

BAnz. 2001, S. 2777

### **Indikation**

Etanercept wurde am 2. November 1998 unter dem Handelsnamen Enbrel® in den USA zugelassen zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die zuvor unzureichend auf eine oder mehrere Basistherapien angesprochen haben. Etanercept kann zur Behandlung erwachsener Patienten sowohl als Monotherapie wie auch in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Zwischenzeitlich wurde für die USA die Zulassung auf die Behandlung der therapierefraktären juvenilen rheumatoiden Arthritis erweitert. Die Markteinführung in Deutschland wird für März 2000 erwartet.

### **Wirkungen**

Tumornekrosefaktor (TNF) alpha und beta sowie Interleukin 1 sind Zytokine, die als wichtige proinflammatorische Faktoren in der Entzündungskaskade der rheumatoiden Arthritis wirken. Das rekombinant hergestellte Fusionsprotein Etanercept ist ein kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNF-Rezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF.

### **Wirksamkeit**

Etanercept wurde in mehreren klinischen Phase II und Phase III Studien an erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis allein oder in Kombination mit Methotrexat erprobt. Gegenüber Placebo zeigte sich eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Entzündungsaktivität und der Funktionseinschränkungen.

Die Wirksamkeit der Therapie zeigte sich nach ein bis zwei Wochen und war dosisabhängig. Nach Absetzen der Therapie kam es überwiegend innerhalb von 4 Wochen zu einem Wiederaufflammen der Symptome.

Unter der Kombinationsbehandlung mit Etanercept und Methotrexat konnte eine klinische Besserung auch bei Patienten erreicht werden, die zuvor auf Methotrexat allein nicht oder unzureichend angesprochen hatten.

Es liegen bisher keine Erfahrungen zur Langzeitbehandlung über mehr als 36 Monate vor. Weiterhin ist offen, ob es sich ausschließlich um eine kurzfristige symptomatische Therapie handelt oder ob Etanercept den natürlichen Krankheitsverlauf mit Destruktion der Gelenke aufhalten kann.

Die amerikanische Zulassungsbehörde hat dem Hersteller zur Auflage gemacht, langfristig angelegte Phase IV Studien mit Etanercept in verschiedenen Dosierungen und in Kombination mit anderen Basistherapeutika sowie zur Pharmakokinetik zur einmaligen und bei chronischer Verabreichung durchzuführen, um zusätzliche Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik zu generieren.

## **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Als häufigste Nebenwirkung sind Reaktionen an der Einstichstelle beschrieben, die bei 37% der erwachsenen Patienten vorkommen. Weitere Nebenwirkungen sind u.a. Kopfschmerzen, Müdigkeit, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Obstipation und Hautrötungen.

Infektionen des oberen Respirationstraktes und Sinusitis wurden bei 29 % der erwachsenen Patienten (Placebo = 16 %) beobachtet. Auch andere Infektionen traten auf. Dies ist möglicherweise dadurch begründet, daß Etanercept in das komplizierte Zusammenwirken der Zytokine eingreift, denen eine spezifische biologische Rolle bei der Immunabwehr von Infektionen und Tumoren zukommt. Besondere Vorsicht ist daher bei Personen mit wiederkehrenden Infektionen in der Vorgeschichte oder mit erhöhtem Infektionsrisiko (z.B. Diabetes mellitus) geboten. Patienten mit aktiven Infektionen sollten deshalb Etanercept nicht erhalten. Die Anwendung muß abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwere Infektion entwickelt oder die Gefahr einer Sepsis besteht.

Malignome wurden bei 7 von 745 der erwachsenen Patienten während der Behandlung mit Etanercept festgestellt. Dies entspricht der zu erwartenden Anzahl der Neuerkrankungen in der Normalbevölkerung. Eine Antikörperbildung gegen Etanercept wurde bei 1 % der Behandelten beobachtet. Während der Schwangerschaft wird empfohlen, möglichst auf das Präparat zu verzichten. Es ist nicht bekannt, ob Etanercept in die Muttermilch übergeht.

Etanercept kann zusammen mit Methotrexat verabreicht werden. Wechselwirkungen mit anderen immunsuppressiv wirksamen Antirheumatika sind nicht bekannt. Gezielte Studien hierzu sind bisher nicht abgeschlossen. In klinischen Studien wurden keine Wechselwirkungen mit Glucocorticoiden, Salizylaten, nicht-steroidalen Antirheumatika, Analgetika oder Methotrexat beobachtet.

## **☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Voraussetzung für den Einsatz von Etanercept als Behandlungsalternative ist das Versagen aller im individuellen therapeutischen Verlauf angemessenen Basismedikationen. Die Erfahrungen mit dem Präparat sind noch begrenzt. Aufgrund der Zytokinhemmung können Langzeitwirkungen bzw. Nebenwirkungen noch nicht abgeschätzt werden. Es ist zu empfehlen, vor Verordnung von Etanercept unter Einbeziehung rheumatologischen Sachverständes eine strukturierte Zweitmeinung (z. B. Clearingstelle bei der KV) einzuholen.

## **☒ Kosten**

Empfohlen wird eine Dosierung von 25 mg subkutan zwei mal pro Woche. Da Etanercept derzeit in Deutschland keine Zulassung besitzt, kann das Präparat auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes (§ 73) im Einzelfall importiert werden. Die Packung mit 4 Ampullen a 25 mg kostet nach Auskunft verschiedener Importeure zwischen 801,30 Euro und 912,51 Euro. Damit liegen die Jahrestherapiekosten (24 Packungen) zwischen ca. 19.224,57 Euro und 21.985,55 Euro pro Patient (ohne Zuzahlung und Apothekenrabatt).

## Exenatide

(z. B. Byetta®)

Beschluss vom: 19.06.2008 / 16.10.2008

In Kraft getreten am: 28.11.2008

BAnz. 2008, Nr. 181 vom 27.11.2008, S.4 261

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Exenatide ist ein Antidiabetikum, welches zur Wirkstoffklasse der Inkretinmimetika gehört. Der Einsatz von Exenatide sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. Exenatide ist rund drei- bis viermal teurer als die Therapie mit in vergleichenden Studien eingesetzten Insulin-Analoga und rund fünfmal teurer als eine Therapie mit Humaninsulin in der durchschnittlichen, in diesen Studien verwendeten Insulindosierung. Erst ab einer täglichen Dosis von 80 IE Insulin Glargin, 90 IE biphasischem Insulin Aspart oder 120 IE Humaninsulin schneidet Exenatide im Vergleich der Tagestherapiekosten günstiger ab. Exenatide ist somit in der Regel unwirtschaftlich.

Die Zulassung von Exenatide umfasst nicht die Kombination mit Insulin oder anderen oralen Antidiabetika als Metformin oder Sulfonylharnstoffen. Insbesondere für die Kombination mit Glitazonen besteht in Europa keine Zulassung.

Wird bei adipösen Typ-2-Diabetikern mit Lebensstil-Interventionen, maximal tolerierbaren Dosen von Metformin und Gabe eines weiteren oralen Antidiabetikums eine Senkung des HbA1c-Wertes auf unter 7 % nicht erreicht, wird im Allgemeinen empfohlen, mit einer Insulintherapie zu beginnen.

Für Patienten in dieser Phase ihrer Erkrankung wurde in zwei offenen vergleichenden Studien gezeigt, dass die zusätzliche Gabe von Exenatide der zusätzlichen Gabe von Insulin Glargin oder biphasischem Insulin Aspart hinsichtlich der Senkung des HbA1c-Wertes nicht unterlegen ist. Dies gilt nicht für Patienten mit Versagen der Betazellfunktion oder für Patienten mit ausgeprägter Stoffwechsellentgleisung (HbA1c > 11 %).

Die Anwendung von Exenatide ist mit häufigen unerwünschten gastrointestinalen Wirkungen verknüpft, welche unter Studienbedingungen oft zu Therapieabbrüchen führten (6 % gegenüber < 1 % unter Insulin).

Im Gegensatz zu Insulin und anderen insulinotropen Substanzen, wie Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen, führt Exenatide bei übergewichtigen Studienteilnehmern (mittlerer BMI 30 - 34) zu einer Gewichtsreduktion (mittlere Gewichtsreduktion 1,6 kg bis 2,6 kg in 30 Wochen bzw. 2,5 kg in 52 Wochen). Inwieweit dieser übereinstimmend in allen Studien beobachtete Effekt in der Langzeitanwendung zu einer Risikoreduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt, muss in Endpunktstudien untersucht werden. Die Erfahrungen in der Behandlung normalgewichtiger Patienten mit einem BMI < 25 sind sehr begrenzt.

Unter Therapie mit Exenatide ist eine Dosistitration mit häufigen Kontrollen der Blutzuckerwerte nicht erforderlich. In mit Insulin vergleichenden Studien unterscheiden sich die Hypoglykämieraten nicht. Wenn Exenatide nur in Kombination mit Metformin gegeben wird, wurde im Vergleich zu Metformin plus Placebo kein Anstieg der Hypoglykämieinzidenz beobachtet (5,3 % versus 5,3 %). Bei Patienten, die aufgrund eingeschränkter intellektueller Fähigkeiten (z. B. Demenz, geistige Behinderung) nicht in der Lage sind, ihre Lebensführung an eine Hypoglykämiegefährdung anzupassen, kann die Verordnung dieser Kombination im Einzelfall notwendig und wirtschaftlich sein. Voraussetzung ist, dass noch kein absoluter Insulinmangel besteht und mit Kombinationen oraler Antidiabetika - ausgenommen Sulfonylharnstoffen - das Therapieziel nicht erreicht werden konnte.

Kontrollierte Langzeitstudien mit klinischen Endpunkten liegen nicht vor, sodass Nutzen und Sicherheit von Exenatide in der Langzeitanwendung unbekannt sind. Sein Stellenwert in der Behandlung des Typ-2-Diabetes ist noch unklar.

#### ☒ **Kosten**

ZAM: Zylinderampullen, Stand: Lauer: 01.08.2008

\*Die Kosten von Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen müssen hinzu gerechnet werden.

Bei der Verordnung von Analoginsulinen ist Anlage 10 der Arzneimittelrichtlinie zu beachten.

#### ☒ **Indikation**

Exenatide wurde am 20.11.2006 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA)

Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapie-kosten	Jahrestherapie-kosten
Exenatide*	2 x tgl. 5 µg	4,15 €	1515,00 €
Exenatide*	2 x tgl. 10 µg	3,94 €	1438,00 €
Analoginsuline, langwirksame, 10 x 3 ml, ZAM	40 IE	1,96 €	715,00 €
Analoginsuline, kombiniert intermediär und schnellwirkend, 10 x 3 ml, ZAM	40 IE	1,68 €	613,00 €
humanes Mischinsulin	40 IE	1,21 € (FB)	442,00 €
humanes NPH Insulin	40 IE	1,21 € (FB)	442,00 €

zugelassen und wird seit April 2007 in Deutschland vertrieben.

Exenatide ist zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff-Präparaten bei Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. Exenatide ist nicht zur Monotherapie zugelassen. Exenatide darf nicht eingesetzt werden bei Typ-2-Diabetikern, bei denen aufgrund eines Betazellversagens eine Insulin-Therapie erforderlich ist. Ebenso wenig darf Exenatide bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Es liegen keine Erfahrungen vor für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Die Erfahrungen in der Behandlung von älteren Patienten über 75 Jahren sind sehr begrenzt. Die Therapie mit Exenatide wird nicht empfohlen für Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, wie Gastroparese, oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung.

Exenatide ist in einem als Fertipen erhältlich mit fixen Einzeldosen von 60 x 5 µg oder 60 x 10 µg. Um die Verträglichkeit zu verbessern, sollte die Behandlung zunächst mit der zweimal täglichen Gabe von 5µg Exenatide subkutan begonnen und mindestens auf einen Monat beibehalten werden. Danach kann auf eine Dosis von zweimal täglich 10µg gesteigert werden. Die Injektionen können zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb von 60 Minuten vor der Morgen- und Abendmahlzeit, die mindestens 6 Stunden auseinander liegen sollen, appliziert werden. Die Injektion darf nicht nach den Mahlzeiten erfolgen. Bei Patienten über 70 Jahren und Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wird zu einer konservativen Dosissteigerung geraten.

Wenn Exenatide zusätzlich zu Metformin gegeben wird, kann die Metformin-Dosis unverändert bleiben. Wird Exenatide zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff gegeben, muss

eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern.

## ☒ Wirkungen

Exenatide gehört zu einer Klasse von Wirkstoffen, die unter dem Namen Inkretinmimetika subsumiert werden. Inkretine sind körpereigene Hormone, die im Gastrointestinaltrakt – provoziert durch die Nahrungsaufnahme – freigesetzt werden und dafür Sorge tragen, dass aus den Betazellen des Pankreas glucoseabhängig Insulin freigesetzt wird. Die Aminosäuresequenz von Exenatide ist teilweise identisch mit der des humanen Glucagon like Peptid (GLP-1). Es aktiviert den humanen GLP-1-Rezeptor und imitiert blutzuckerregulierende Wirkungen von GLP-1. Es hat jedoch im Gegensatz zu GLP-1, welches innerhalb weniger Minuten durch das Enzym Dipeptidyl-Peptidase 4 zu inaktiven Stoffwechselprodukten abgebaut wird, eine deutlich längere Wirkzeit mit einer mittleren Halbwertszeit von 2,4 Stunden.

Exenatide stimuliert glucoseabhängig die Insulinsynthese und -sekretion. Es hemmt die Glucagonsekretion der Alpha-Zellen des Pankreas, wodurch die bei Typ-2-Diabetikern häufig unangemessen erhöhte Glucoseausschüttung aus der Leber gemindert wird. Die gegenregulatorische Glukagonausschüttung bei Hypoglykämie wird dagegen nicht durch Exenatide beeinträchtigt. Exenatide verzögert außerdem die Magenentleerung und reduziert die Nahrungsaufnahme durch ein erhöhtes Sättigungsgefühl und einen verringerten Appetit.

## ☒ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Exenatide wurde durch drei ähnlich konzipierte randomisierte, placebokontrollierte Wirksamkeitsstudien über 30 Wochen und zwei vergleichende Studien zu Insulin über 26 und 52 Wochen belegt.

In die drei placebokontrollierten Studien über 30 Wochen waren insgesamt 1446 adipöse Typ-2-Diabetiker (durchschnittlicher BMI 34) eingeschlossen, die unter oralen Antidiabetika keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreichten (durchschnittlicher HbA1c 8,4 %). Sehr schlecht eingestellte Typ-2-Diabetiker wurden ausgeschlossen (HbA1c > 11 %). In allen drei Studien wurden entweder 5 oder 10 µg Exenatide oder Placebo zusätzlich zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen gegeben.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil Patienten mit HbA1c-Werten < 7 % und die Veränderung des Körpergewichtes. Die kombinierte Auswertung aller drei Studien ergab eine signifikante, klinisch relevante dosisabhängige Reduktion des HbA1c-Wertes um 0,6 % in der niedrigeren und um 0,9 % in der höheren Dosierung. Einen HbA1c-Wert von < 7 % erreichten 29,6 % in der niedrigeren und 33,6 % in der höheren Dosierung.

Weiterhin kam es in allen drei Studien zu einer Gewichtsreduktion. Bei kombinierter Auswertung nahm das Körpergewicht um 1,4 kg in der niedrigeren und 1,9 kg in der höheren Dosierung ab.

Bei Patienten, die an den offenen Verlängerungen dieser Studien über zwei Jahre teilnahmen und in dieser Phase 10 µg Exenatide injizierten, hielt der gewichtsreduzierende Effekt an und die Senkung des HbA1c-Wertes konnte erhalten werden. Nach 2 Jahren betrug die durchschnittliche Gewichtsreduktion bei diesen Patienten 4,7 kg. Allerdings waren die Abbruchraten hoch. 46 % der Patienten der 2-Jahres-Kohorte beendeten die Behandlung in der Verlängerungsphase.

In zwei der genannten Studien erfolgte die Kombination von Exenatide mit einer oralen Monotherapie. Dies entspricht nicht der üblichen Vorgehensweise bei Versagen einer Monotherapie mit oralen Antidiabetika. Empfohlen und üblich ist zunächst die Kombinationstherapie mit einem weiteren oralen Antidiabetikum. In Einzelfällen ist bei nur geringer Überschreitung der Interventionsgrenze (HbA1c > 7%) auch eine Kombination aus drei oralen Antidiabetika zielführend. Studien zur Kombination von Exenatide mit drei oralen Antidiabetika liegen bislang nicht vor.

In zwei offenen vergleichenden Nichtunterlegenheitsstudien über 26 und 52 Wochen wurden 1056 adipöse Typ-2-Diabetiker (BMI 30 - 31) mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter maximal effektiver Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen (HbA1c 8,2 % - 8,6 %) randomisiert - entweder zusätzlich mit Exenatide oder Insulin Glargin (Lantus®) bzw. biphasischem Insulin Aspart (Novomix 30®) - behandelt.

In beiden Studien führte Exenatide zu einer mit Insulin vergleichbaren Absenkung des HbA1c-Wertes (Exenatide – 1,1 % versus Insulin Glargin – 1 %; Exenatide – 1,04 % versus biphasischem Insulin Aspart – 0,89 %).

Angesichts des offenen Designs dieser Studien und der geringen Dosierungen in den mit Insulin behandelten Therapiearmen (gegen Studienende durchschnittlich 25 IE Insulin Glargin und 24 IE biphasisches Insulin Aspart) ist nach Bewertung der EMEA allerdings nicht sicher auszuschließen, dass die Insulintherapie intensiviert und eine stärkere HbA1c-Senkung unter Insulin hätte erreicht werden können.

In beiden Studien nahmen die Patienten unter Exenatide signifikant an Gewicht ab (-2,3 kg nach 26 Wochen, -2,5 kg nach 52 Wochen), während die Patienten mit Insulin an Gewicht zunahmten (+ 1,8 kg nach 26 Wochen, + 2,9 kg nach 52 Wochen).

Anhand selbst gemessener 7-Punkt-Blutzuckertagesprofile waren unter Exenatide geringere postprandiale Blutzuckerexkursionen festzustellen, während unter Insulin die präprandialen Blutzuckerkonzentrationen niedriger waren. Die mittleren täglichen Blutzuckerkonzentrationen waren unter Insulin und Exenatide vergleichbar.

Untersuchungen an Subgruppen einiger Studien wiesen anhand von Surrogat-Parametern auf eine verbesserte Betazell-Funktion hin. Es ist unklar, welche klinische Relevanz dieser Beobachtung zukommt.

Zusammengefasst führte Exenatide in einer Dosis von  $\mu\text{g}$  in allen Studien zu einer HbA1c-Senkung um 0,8 % bis 1,1 %. Übereinstimmend zeigte sich in allen Studien ein anhaltender gewichtsreduzierender Effekt, der, wenn auch etwas weniger stark ausgeprägt, auch bei Patienten beobachtet wurde, die nicht unter gastrointestinalen Nebenwirkungen zu leiden hatten. Es handelt sich somit um einen unabhängigen Effekt, der nur zum Teil durch die häufig auftretende Übelkeit erklärt ist. Methodisch hochwertige Studien zur Patientenzufriedenheit unter Exenatide sind nicht verfügbar.

#### **☒ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Die Sicherheit von Exenatide wurde bisher an ca. 3000 Patienten evaluiert, die im Mittel über 13,7 Wochen behandelt wurden. Dies wird von der EMEA in Anbetracht einer häufig über Jahrzehnte behandlungsbedürftigen Erkrankung als geringe, aber in Verbindung mit einer gezielten Überwachung nach Zulassung letztlich ausreichende Erfahrung angesehen.

Die häufigste Nebenwirkung unter Exenatide waren gastrointestinale Beschwerden. Zeitweise klagten 50 % der Patienten über Übelkeit, 19 % über Erbrechen und 13 % über Durchfall. Diese unerwünschten Wirkungen nahmen unter fortgesetzter Behandlung an Häufigkeit und Schwere ab. Jedoch gaben am Ende der drei placebokontrollierten 30-Wochen-Studien immer noch 10 % der Patienten an, unter Übelkeit zu leiden. Dies führte bei 6 % aller in Studien mit Exenatide behandelten Patienten zum Behandlungsabbruch.

Die Hypoglykämierate unter Exenatide ist überwiegend abhängig von dem gleichzeitigen Gebrauch von Sulfonylharnstoffen. Eine Dosisreduktion der Sulfonylharnstoffe mindert das Risiko. Die Inzidenz schwerer Hypoglykämien ist niedrig.

Exenatide ist als Eiweißkörper potenziell immunogen. 38 % der Patienten, die an den placebokontrollierten 30-Wochen-Studien teilnahmen, entwickelten niedrige Antikörpertiter, die keinen Einfluss auf die Nebenwirkungsraten oder die Blutzuckerkontrolle hatten. Zusätzliche 6 % hatten nach 30 Wochen höhere Antikörpertiter. Bei der Hälfte dieser Patienten zeigte Exenatide keine Wirksamkeit.

Lokalreaktionen an der Injektionsstelle waren unter Exenatide häufiger als unter Insulin oder Placebo (5,1 % versus 3 %). Diese waren meist gering ausgeprägt und führten nicht zum Absetzen der Therapie.

Nach Markteinführung wurden einige Fälle von akuter Pankreatitis berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis (andauernde, schwere abdominale Schmerzen) informiert werden. Ein Abklingen der Pankreatitis nach Absetzen von Exenatide und symptomatischer Behandlung wurde beobachtet. Weiterhin gab es Spontanberichte über Veränderungen der Nierenfunktion, einschließlich akutes Nierenversagen, das in manchen Fällen eine Hämodialyse erforderlich machte, und Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens sowie Hautausschläge mit Pruritus und sehr selten anaphylaktische Reaktionen.

Exenatide verzögert die Magenentleerung. Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption anderer Medikamente können hierdurch vermindert werden. Medikamente mit enger therapeutischer Breite oder Medikamente, bei denen bestimmte Mindestkonzentrationen erreicht werden müssen, sollten deshalb mindestens eine Stunde vor der Injektion oder vier Stunden nach der Injektion eingenommen werden. Medikamente, die mit einer Mahlzeit eingenommen werden sollen, können zu einer Mahlzeit gegeben werden, zu der keine Injektion von Exenatide erfolgt (z. B. Mittagessen). Es wird empfohlen

- Antibiotika mindestens 1 Stunde vor der Injektion einzunehmen.
- Das Gleiche gilt für magensaftresistente Arzneimittelzubereitungen (z. B. Protonenpumpeninhibitoren).
- Für Kumarinderivate werden zu Therapiebeginn und während der Dosiserhöhung von Exenatide engmaschige Laborkontrollen empfohlen.
- Unter Therapie mit CSE-Hemmern sollten die Blutfettwerte regelmäßig kontrolliert werden, da eine Dosisanpassung erforderlich sein kann.

Bei Frauen, die schwanger werden wollen oder bereits sind, soll die Behandlung mit Exenatide abgebrochen werden und durch Insulin ersetzt werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

## Ezetimib

(z. B. Ezetrol®, Inegy®)

Beschluss vom: 17.12.2009

In Kraft getreten am: 24.03.2010

BAnz. 2010, Nr. 45 vom 23. März 2010, S. 1 090

### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Die Monotherapie mit Ezetimib ist begleitend zu Diät zugelassen zur Anwendung bei Patienten mit

- primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird,
- homozygoter familiärer Sitosterinämie.

Ezetimib ist in Kombination mit einem HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statin) zugelassen begleitend zu Diät bei Patienten mit

- primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht,
- homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.

### **Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Endpunktstudien zu Ezetimib, die eine Reduktion von Morbidität, Mortalität oder eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen könnten, liegen nicht vor.

Die Atherosklerose ist bedingt durch zahlreiche nur zum Teil bekannte Risikofaktoren. Strategien zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse sollten daher nicht auf einzelne Faktoren fokussieren. Die Hypercholesterinämie ist ein wichtiger Faktor, dennoch wurde in Anbetracht der großen Zahl an entsprechenden klinischen Prüfungen nur in wenigen Studien in der Sekundärprävention eine signifikante Reduktion harter klinischer Endpunkte gezeigt. Ein klinisch relevanter Nutzen besteht nur bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko (zu erwartende Ereignisrate über 20% in 10 Jahren auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren oder bei bereits bestehender vaskulärer Erkrankung [KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK]). Andererseits wurde gezeigt, dass Simvastatin (20 mg bis 40 mg) allein die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse reduziert.

Für Ezetimib allein und in Kombination liegen keine harte Endpunkte erfassenden Studien vor.

Bezüglich des Vorgehens im Rahmen der lipidsenkenden Therapien werden zwei verschiedene Strategien angewandt:

1. LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwerte,
2. Strategie der festen Dosis.

Zwar ist in epidemiologischen Studien das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse umso geringer, je niedriger der LDL-Cholesterinspiegel ist. Cholesterinwerte sind aber Surrogatparameter mit begrenztem Aussagewert. Entscheidend ist, inwieweit Herzinfarkte, Schlaganfälle und dadurch bedingte Todesfälle reduziert werden.

Diese Einschränkung wird durch die Studienlage bestätigt: In den Zulassungsstudien wurde eine feste Dosis eines oder mehrerer Wirkstoffe gegeben. Selbst unter Studienbedingungen erreichten weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer die heute empfohlenen Zielwerte. Eine Titrierungsstrategie zur Erreichung der Zielwerte, wie sie in vielen aktuellen Leitlinien empfohlen wird, wurde in keiner der großen Lipidsenkerstudien direkt vergleichend randomisiert geprüft. Ein Beleg für den Nutzen einer derartigen Therapie fehlt.

Die Verordnung von Ezetimib als Monotherapie bei der Behandlung von Hypercholesterinämien ist nur wirtschaftlich bei den wenigen Patienten, bei denen Statine

nicht eingesetzt werden können (Unverträglichkeit, Nebenwirkungen). Die Kombination bleibt Patienten mit schwerwiegenden Fettstoffwechselstörungen vorbehalten, die das genannte hohe Risiko für Ereignisse haben. Zusätzlich ist für eine wirtschaftliche Verordnung zu fordern, dass bei den Patienten

- eine homozygote familiäre Sitosterinämie vorliegt oder
- eine ausgeprägte, nicht anders zu behandelnde familiäre homozygote Hypercholesterinämie vorliegt oder
- das Therapieziel die Verhinderung einer LDL-Apherese ist oder
- eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für Statine nachgewiesen wurde.

**☒ Kosten**

Wirkstoff	Dosierung/d	Tagestherapie-kosten*	Jahrestherapie-kosten
Ezetimib	10 mg	1,94 €	707 €
Ezetimib/ Simvastatin (Kombinationspräparat)	10 mg/ 10mg	1,83 €	669 €
	10 mg/ 20 mg	2,05 €	748 €
	10 mg/ 40 mg	2,38 €	868 €
	10 mg/ 80 mg	2,51 €	915 €
Simvastatin	10 mg	0,26 €	96 €
	20 mg	0,34 €	124 €
	40 mg	0,50 €	183 €
	80 mg	0,74 €	271 €
Pravastatin	10 – 40 mg	0,26 – 0,50 €	96 – 183 €
Fluvastatin	20 – 80 mg	0,23 – 0,48 €	85 – 176 €
Lovastatin	10 – 40 mg	0,26 – 0,52 €	96 – 190 €
Atorvastatin	10 – 80 mg	0,26 – 0,76 €	96 – 276 €
Fenofibrat	200 – 300 mg	0,48 – 0,61 €	175 – 225 €
Bezafibrat	400 mg	0,36 €	133 €
Gemfibrozil	900 – 1200 mg	0,44 – 0,63 €	162 – 229 €
Colestyramin	4,0 – 24 gr.	0,67 – 4,00 €	244 – 1459 €
Nikotinsäure	1000 – 2000 mg	1,10 – 2,19 €	401 – 801 €

\* Berechnungsgrundlage N3-Packungen auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden.

Es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.

Preisstand (Lauertaxe) 1. Februar 2010

Die Tagestherapiekosten der fixen Kombination von Ezetimib und Simvastatin im Vergleich zur freien Kombination der Einzelstoffe führt unter Berücksichtigung der Festbeträge von Simvastatin und von N3-Packungen zu den tabellarisch dargestellten Differenzen. Allerdings ist zu beachten, dass Simvastatin meistens preiswerter, unter Festbetrag, angeboten wird. Ein aktueller Preisvergleich für jede Wirkstärke von Simvastatin ist anzuraten, sofern die fixe Kombination nicht unter patientenindividuellen Aspekten aus medizinischer Sicht unverzichtbar ist.

In der Regel ist die freie Kombination der Wirkstoffe kostengünstiger als die Fixkombination.

**☒ Wirkungen**

Ezetimib wirkt lipidsenkend durch selektive Hemmung der intestinalen Resorption von Cholesterin und verwandten Phytosterinen.

Das molekulare Ziel von Ezetimib ist der Steroltransporter, das Niemann-Pick-C1-Like1-(NPC1L1-)Protein, der für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist.

Ezetimib lagert sich am Bürstensaum des Dünndarms an und hemmt die Cholesterinresorption, was zu einem verminderten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber führt.

Statine dagegen reduzieren die Cholesterinsynthese in der Leber. Werden die Wirkstoffe kombiniert, führen die unterschiedlichen Wirkungsmechanismen zu einer komplementären Cholesterinsenkung.

#### **Wirksamkeit**

Eine zusätzliche LDL-C-Reduktion von zirka 13,9% (95%-CI 14,90; 12,98,  $p < 0,00001$ ) und des Gesamtcholesterins von 10,36% (95%-CI 11,9; 9,63,  $p < 0,00001$ ) wird durch die Kombination von Ezetimib mit einem Statin im Vergleich zur alleinigen Statinbehandlung erreicht. Demgegenüber führt eine Verdoppelung der Statindosis lediglich zu einer weiteren Reduktion des LDL von ungefähr 6% bis 8%.

Studien, die Effekte auf die Mortalität oder Morbidität untersuchten, sind zu Ezetimib nicht publiziert. Angesichts des Fehlens von Endpunktstudien finden sich veröffentlichte Studien mit einer Dauer von  $> 12$  Wochen lediglich zu Surrogatparametern. Sie zeigen, dass Ezetimib effektiv LDL-C und Gesamt-LDL senkt.

In der ENHANCE-Studie wurde Ezetimib 10 mg plus Simvastatin 80 mg gegen 80 mg Simvastatin geprüft. Primärer Endpunkt war die Veränderung der Intimadicke der Carotis. Für die Kombinationstherapie betrug der Wert 0,0111 mm und für die Monotherapie mit Simvastatin 0,0058 mm, Differenz 0,0053 mm. Der p-Wert war mit 0,29 nach 24 Monaten nicht signifikant, obgleich auch in dieser Studie ein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die LDL-Werte gesehen wurde ( $192,7 \pm 60,3$  mg/dl versus  $141,3 \pm 52,6$  mg/dl; Gruppenunterschied 16,5%,  $p < 0,01$ ) sowie signifikante Gruppenunterschiede für Triglyceride und CRP von 6,6% und 25,7%. Auch diese Studie war weder gepowert noch konzipiert, um klinische Endpunkte zu untersuchen.

Die Intimadicke ist gleichfalls nur ein Surrogatparameter.

#### **Risiken und Vorsichtsmaßnahmen**

Ezetimib ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel, ebenso in der Schwangerschaft und Stillzeit. Das Gleiche gilt für Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärter persistierender Erhöhung der Serum-Transaminasen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Lactasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Nach Markteinführung von Ezetimib wurden Fälle von Myopathie und Rhabdomyolyse berichtet. Die meisten Patienten, die eine Rhabdomyolyse entwickelten, nahmen gleichzeitig ein Statin ein. Jedoch wurde eine Rhabdomyolyse sehr selten unter Monotherapie mit Ezetimib sowie sehr selten nach Zugabe von Arzneimitteln berichtet, die bekanntermaßen mit einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko in Verbindung stehen. Alle Patienten, die auf Ezetimib eingestellt werden, sollten über das Risiko einer Myopathie aufgeklärt und aufgefordert werden, unklare Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche umgehend mitzuteilen.

Eine Therapie mit Ezetimib ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, mit Vorsicht einzuleiten. Die Ciclosporinkonzentrationen sollten überwacht werden.

Bei Gabe von Ezetimib zu Warfarin, einem anderen Cumarin-Antikoagulans, oder Fluindion ist die „International Normalized Ratio“ (INR) entsprechend zu überwachen.

Fibrate können die Cholesterinausscheidung über die Galle erhöhen und so zu Cholelithiasis führen. Bei Patienten unter Fenofibrat und Ezetimib sollte der Arzt über das mögliche Risiko einer Cholelithiasis und einer Gallenblasenerkrankung informiert sein.

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin verkleinerte die mittlere Fläche unter der Kurve (AUC) von Gesamt-Ezetimib um zirka 55%. Die gesteigerte Senkung des LDL-Cholesterins durch Hinzufügen von Ezetimib zu Colestyramin könnte durch diese Interaktion vermindert werden.

Die Einnahme von Ezetimib sollte mindestens zwei Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme eines Anionenaustauschers erfolgen.

In klinischen Studien über 8 bis 14 Wochen wurden 3.366 Patienten mit 10 mg Ezetimib allein, zusammen mit einem Statin oder mit Fenofibrat (185 Patienten) behandelt. Nebenwirkungen waren normalerweise leicht ausgeprägt und von vorübergehender Natur.

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

## Imiglucerase

(z.B. Cerezyme®) bei Morbus Gaucher Typ I

Beschluss vom: 01.12.2003  
In Kraft getreten am: 28.03.2004  
BAnz. 2004, Nr. 61 vom 27.03.2004, S. 6 503

### ☒ Indikation

Imiglucerase ist zugelassen zur langfristigen Enzymsubstitution bei Patienten mit gesicherter Diagnose und klinischer Manifestation der Typ 1 Gaucher-Krankheit, der - nach heutiger Nomenklatur - „nicht-neuronopathischen“ (= ohne neurologische Beteiligung einhergehenden) Verlaufsform. Gesichert wird die Diagnose durch Nachweis verminderter Beta-Glucocerebrosidaseaktivität in Leukozyten oder Fibroblasten und ggf. durch Nachweis des Gendefekts.

Das Manifestationsspektrum des Typ 1 reicht von asymptomatischen Formen bis hin zu schwerer Beeinträchtigung und Behinderung, z. B. schwere Skelettveränderungen und seltener vitale Gefährdung, meist bei Lungenbeteiligung. Als typische Manifestationen gelten gemäß der Zulassung: Anämie nach Ausschluss anderer Ursachen, Thrombozytopenie, Knochenerkrankung nach Ausschluss anderer Ursachen, z.B. Eisenmangel, Hepatomegalie und Splenomegalie. Bei Kindern kommt die anhaltende Wachstumsverzögerung hinzu.

Außerdem liegt eine Zulassung für Typ 3 der Gaucher-Krankheit (chronisch – neuronopathische Verlaufsform) vor. Die Anwendung von Imiglucerase bei dieser Indikation ist nicht Gegenstand dieses Hinweises.

Die Therapie sollte von einem Arzt überwacht werden, der mit der Behandlung der Gaucher-Krankheit vertraut ist.

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

In Anbetracht der außergewöhnlich hohen Kosten des Arzneimittels – bezogen auf Jahrestherapiekosten je Fall- und der in der Regel lebenslang notwendigen Enzymsubstitution ist bei der Wahl der Einstiegsdosis und Erhaltungsdosis entsprechend dem Wirtschaftlichkeitsgebot der GKV stets die niedrigste individuell wirksame Dosis einzusetzen. Zur Frage des optimalen Therapiebeginns und zur Dosiswahl sind neben nationalen Empfehlungen auch international publizierte Kriterien und Vorschläge zur Dosierung zu berücksichtigen (z.B. aus den Niederlanden, Israel, Australien, Kanada).

Die nach der Fachinformation und in publizierten Studien untere wirksame Dosis von (10 bis 15 I.U./KG Körpergewicht alle 2 Wochen ist sowohl in der Initial-, als auch in der Dauertherapie nur zu überschreiten, wenn dies durch die individuelle Manifestation und ggf. den Verlauf anhand des vorliegenden international publizierten Erkenntnismaterials eindeutig begründet ist. Diese Überlegungen sind fallbezogen zu dokumentieren. Eine initiale Hochdosistherapie (60 I.U./KG Körpergewicht alle 2 Wochen) ist nur in besonderen Fällen, z.B. bei gravierenden Knochenveränderungen erforderlich.

Eine evtl. Erhöhung der Dosis setzt eine ausreichend lange Behandlung mit der niedrigeren Dosis voraus. Sie ist ebenfalls anhand klinisch relevanter Zielkriterien zu begründen.

Die Möglichkeit einer Dosisreduzierung ist im Rahmen regelmässiger Überprüfungen (i.d.R. Überwachung alle 6 Monate durch mit dem Krankheitsbild vertraute Ärzte) anhand klinisch relevanter Zielkriterien zu überprüfen.

Wenn trotz des Einsatzes der in der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ genannten hohen Dosis von 60 I.U./Kg KG alle 2 Wochen über 12 Monate keine relevante Besserung derjenigen klinischen Manifestation, die die Therapie begründet haben, zu verzeichnen ist, muss das Absetzen von Imiglucerase geprüft werden.

Eine probatorische Behandlung mit Imiglucerase bei unklarer Diagnose oder unklarem ätiologischem Zusammenhang der Symptomatik mit der Typ 1-Gaucher-Krankheit ist unwirtschaftlich.

Eine Behandlung asymptomatischer, z.B. in Familienuntersuchungen identifizierter Gendefektträger ist nicht indiziert.

Bei Übergewicht (Erhöhung des BMI) sind ernährungsmedizinische Maßnahmen angezeigt, da eine Gewichtszunahme direkte Auswirkungen auf die zu applizierende Dosis hat.

Die Anwendung von Imiglucerase bei akuten neuronopathischen Verlaufsformen (ehemals M. Gaucher Typ 2) ist ebenfalls nicht indiziert.

#### **☒ Kosten**

Die jährlichen Therapiekosten (ohne Diagnostik) für Imiglucerase betragen lt. Lauertaxe bei 70 kg Körpergewicht (N3, 400 I.U.):

Bei ca. 15 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen:	ca. 172.000 Euro
Bei ca. 18 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen:	ca. 230.000 Euro
Bei 60 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen:	ca. 630.000 Euro

Bei der Dosiswahl müssen die Packungsgrößen/Stückelungen beachtet werden. Z. B. würden bei Verordnung von 15 I.U./kg Körpergewicht bei 70 kg Körpergewicht alle 2 Wochen 150 I.U. Imiglucerase (Kosten: 825,- Euro je Infusion) verworfen werden. Kleinere Dosisanpassungen können gelegentlich erfolgen, wenn das Verwerfen von Teilmengen vermieden werden soll. Die Dosis kann bis zur nächsten vollen Flasche gerundet werden, solange die monatliche Dosis insgesamt unverändert bleibt.

Kumuliert entstehen z.B. für einen Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg mit einer Lebenserwartung von 40 Jahren und einer mittelhohen Dosis von 30 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen prospektiv Lebenszeitkosten - bei heutigem Preisniveau - von 14 Mio. Euro. Eine Erhöhung oder Reduzierung der Dosis um 10 I.U./Kg Körpergewicht bedeutet in der Dauertherapie durchschnittliche Mehr- oder Minderkosten von 4,5 Mio. Euro auf Lebenszeit berechnet.

#### **☒ Wirkungen**

Beim Morbus Gaucher handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Speicherkrankheit mit einem Defekt der Glucocerebrosidase. Die Substitution des defekten Enzyms durch das gentechnisch gewonnene Produkt Imiglucerase kann die Rückbildung der hämatologischen, visceralen und ossären Veränderungen bewirken, soweit diese potentiell reversibel sind und das Allgemeinbefinden verbessern. Erfolgreich behandelbar sind zudem krankheitsbedingte Wachstumsverzögerungen bei Kindern.

#### **☒ Wirksamkeit**

Die Zulassung des aus menschlicher Plazenta gewonnenen Vorgängerprodukts Alglucerase (Ceredase®) erfolgte zunächst in den USA und 1994 in Deutschland aufgrund einer kleinen nicht kontrollierten Pilotstudie mit der hohen Dosierung von 2 x 60 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen. Eine klinische Wirksamkeit der Dauertherapie mit Alglucerase wurde dokumentiert durch „Reduzierung der Spleno- und Hepatomegalie“, die „Verbesserung hämatologischer Mangelerscheinungen“, eine „Verbesserung der Knochenmineralisation“ und eine „Verbesserung von Kachexie und Verfall bei Kindern“. Das Ansprechen der Knochenveränderungen ist weniger regelhaft und z.T. deutlich verzögert zu beobachten.

Alglucerase wurde ab 1998 von dem rekombinanten Produkt Imiglucerase (Cerezyme®) abgelöst. Die Wirksamkeit der Enzymsubstitutionstherapie bei manifestem M. Gaucher Typ 1 ist unstrittig. Die hohen Kosten von Alglucerase/Imiglucerase führten bereits früh zu weiteren kleinen, bzgl. der Einschluss- und Zielkriterien usw. heterogenen Studien/Anwendungsbeobachtungen mit z.T. wesentlich niedrigeren Dosierungen (bis zu 1,15

I.U./kg Körpergewicht) und verkürzten Applikationsintervallen (3x / Woche). Die Spanne der in Studien / Anwendungsbeobachtungen eingesetzten Dosierungen reicht von 14 I.U./kg Körpergewicht / 4 Wochen bis zu 120 I.U./kg Körpergewicht / 4 Wochen.

Die Beurteilung der Ergebnisse wird international kontrovers diskutiert. Anders als z.B. in den Niederlanden oder in Israel wurde in deutschen Zentren z.T. auch in der Dauertherapie die Hochdosistherapie bevorzugt. In einer „Empfehlung der deutschen Therapiezentren“ aus dem Jahr 2000 werden - abhängig von der Manifestation - mittlerweile Dosierungen in einem Spektrum von 20-60 I.U. pro kg Körpergewicht alle 2 Wochen vorgeschlagen.

Randomisierte kontrollierte Studien zur Dosishöhe und zu den verschiedenen Intervallen liegen nicht vor. Dass derartige Studien grundsätzlich möglich sind, zeigt die einzige publizierte randomisierte Studie, die den Beleg der Gleichwertigkeit von Alglucerase und Imiglucerase als Ziel hatte.

Eine im Jahr 2000 publizierte, nicht randomisierte, vergleichende Studie (10 vers. 60 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen) des NIH ergab Hinweise auf einen unteren Schwellenwert von 10-15 I.U./kg Körpergewicht alle 2 Wochen für eine Wirksamkeit der Enzymsubstitutionstherapie bezogen auf die nichtskelettale Symptomatik. Die Hochdosistherapie, die ein rascheres klinisches Ansprechen zeigte, soll danach eher bei aggressiven Verläufen erwogen werden.

Das Vorliegen einer potentiell reversiblen, deutlichen Skelettmanifestation wird von vielen Autoren und in der Fachinformation als Begründung für eine initiale Hochdosistherapie mit ggf. nachfolgender Dosisreduzierung gesehen. Eine nationale und internationale Analyse der pathogenetisch entscheidenden Knochenmarksveränderungen mittels MRT ergab allerdings keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Dosis und Ansprechen der Knochenmarksveränderungen.

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Die Verträglichkeit ist insgesamt gut. 15 % der mit Imiglucerase Behandelten entwickeln IgG-Antikörper. Bei diesen Patienten sind besondere Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Klinische Zeichen einer Überempfindlichkeit gegen Imiglucerase werden bei 3 % beobachtet, die Behandlung muss dann ggf. aus- bzw. abgesetzt werden.

In der Schwangerschaft soll Imiglucerase nur eingesetzt werden, wenn dies unbedingt nötig ist.

## Infliximab bei Rheumatoider Arthritis

(z.B. Remicade®)

Beschluss vom: 26.02.2002  
In Kraft getreten am: 22.06.2002  
BAnz. 2002, Nr. 112 vom 21.06.2002, S. 13 577

### ☒ Indikation

Infliximab ist ein chimärer, monoklonaler IgG1-Antikörper, der in Deutschland zugelassen ist zur Behandlung:

- der Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Präparate, einschließlich Methotrexat (MTX), angesprochen haben
- sowie zur Behandlung des Morbus Crohn (siehe gesonderten Therapiehinweis, veröffentlicht im Bundesanzeiger am 21.04.2001).

Die Wirksamkeit und die Verträglichkeit bei rheumatoider Arthritis sind nur für die kombinierte Anwendung mit MTX belegt.

### ☒ Wirkungen

Der monoklonale, human-murine Antikörper bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von Tumornekrosefaktor alpha ( $TNF\alpha$ ), aber nicht an Lymphotoxin- $\alpha$  ( $TNF\beta$ ). Infliximab bildet rasch stabile Komplexe mit menschlichem  $TNF\alpha$ , ein Vorgang, der mit der Hemmung von  $TNF\alpha$ -Bioaktivität einhergeht. Neben der nachweisbaren Reduktion von  $TNF\alpha$  kommt es zu einer Verminderung des normalerweise bei Patienten mit rheumatoider Arthritis erhöhten Entzündungsmarkers im Serum, dem C-reaktiven Protein (CRP) und zu einer Absenkung des Serum-Interleukin 6 (IL-6) Spiegels.

### ☒ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit wurde bei 428 Patienten, die trotz Behandlung mit Methotrexat eine rheumatoide Arthritis haben, in einer fünfarmigen randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie untersucht. Eingesetzt wurden Placebo oder Infliximab in unterschiedlichen Dosierungen (3mg/kg oder 10mg/kg) und Infusionsintervallen (4 bzw. 8 Wochen nach jeweils 3 initialen Infusionen in den Wochen 0-2-6). Die vorbestehende Therapie mit MTX (im Median 15 mg/Tag) wurde beibehalten.

Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik (definiert als mindestens 20%ige Reduktion nach den ACR-Kriterien) wurde bei der später zugelassenen Applikationsweise (3 mg / Kg Körpergewicht alle 8 Wochen + MTX) nach 54 Wochen bei 36 von 86 Patienten (42 %) beobachtet, (Placebo + MTX: 15 / 88). Auch ein radiologischer Score (Hemmung der Progression der Gelenkerstörung) und die Beurteilung der körperlichen Funktionsfähigkeit zeigten einen günstigeren Verlauf in der Therapiegruppe. Das klinische Ansprechen war ab der 2. Woche zu verzeichnen. Es konnte im bisher vorgestellten Zeitraum (bis zur 102. Woche) aufrechterhalten werden. Eine Dosissteigerung oder die Verkürzung der Infusionsintervalle führten zu keinem signifikant besseren Ansprechen. (Fachinfo, Lipsky)

### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Infliximab ist kontraindiziert bei Patienten mit Tuberkulose oder anderen opportunistischen Infektionen, schweren Infektionen wie Sepsis, Abszessen, Infektionen sowie mittelschwerer

oder schwerer Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit leichter Herzinsuffizienz ist besondere Vorsicht geboten.

Gebärfähige Frauen sollten eine adäquate Empfängnisverhütung betreiben und diese über mindestens sechs Monate nach der letzten Infusion fortführen. Bei Kindern unter 17 Jahren ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit bisher nicht geprüft.

Die Patienten müssen vor, während und nach der Behandlung mit Remicade® hinsichtlich des Auftretens von Infektionen, einschließlich einer Tuberkulose, genau beobachtet werden. Bei Auftreten einer schweren Infektion oder Sepsis muss die Behandlung mit Remicade® abgesetzt werden.

Bevor die Therapie mit Remicade® begonnen wird, müssen alle Patienten hinsichtlich einer aktiven oder inaktiven ("latenten") Tuberkulose beurteilt werden. Diese Beurteilung muss eine ausführliche klinische Anamnese, einschließlich einer Tuberkuloseerkrankung oder möglichem Kontakt zu Tuberkulose-Kranken und einer vorherigen und/oder derzeitigen immunsuppressiven Therapie, umfassen. Geeignete Screeningtests, d. h. ein Tuberkulintest und eine Röntgenaufnahme des Thorax, sollten bei allen Patienten durchgeführt werden. Ärzte, die Remicade® verordnen, sollten daran denken, dass es bei schwer kranken oder immungeschwächten Patienten zu falsch-negativen Ergebnissen beim Tuberkulintest kommen kann. Bei Diagnose einer aktiven Tuberkulose darf auf keinen Fall eine Behandlung mit Remicade® eingeleitet werden.

Bei Bestehen einer inaktiven Tuberkulose muss eine sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung für den Patienten vorgenommen werden. Für den Fall einer positiven Therapieentscheidung muß zunächst eine Anti-Tuberkulose-Behandlung erfolgen.

Infliximab wird sowohl mit akuten infusionsbedingten Reaktionen, einschließlich anaphylaktischem Schock als auch einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion in Zusammenhang gebracht. Akute infusionsbedingte Reaktionen treten während oder innerhalb von zwei Stunden nach der Infusion auf und sind während der ersten und zweiten Infusion am wahrscheinlichsten.

Bei einigen Patienten können gegen Infliximab gebildete Antikörper schwerwiegende allergische Reaktionen verursachen. Diese Antikörper können nicht immer in Serumproben nachgewiesen werden. Bei 25 % der Patienten wurde eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet, wenn Infliximab nach einem Zeitraum von zwei bis vier Jahren erneut eingesetzt wurde. Eine erneute Anwendung nach einer Therapiepause von mehr als 15 Wochen wird nicht empfohlen.

#### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Die Behandlung mit Infliximab stellt eine Alternative zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis dar, wenn eine Therapie mit allen individuell indizierten DMARD's ("Basistherapeutika") einschließlich MTX bis zu einer Dosis von 25 mg pro Woche (+ ggf. Folsäure) und deren Kombinationen erfolglos geblieben ist (Smolen 1999, Furst 2000). Diese müssen lang genug (in der Regel mindestens 6 Monate), in adäquater Dosis und unter fachlich kompetenter Überwachung eingesetzt worden sein (Empf.)

Bei der Indikation Rheumatoide Arthritis erfolgt die Infusion nach der Initialphase (0. -2. – 6. Woche) alle 8 Wochen. Für höhere Dosierungen als 3mg/kg oder eine Verkürzung des Infusionsintervalls auf z.B. 4 oder 6 Wochen liegt keine Zulassung vor.

Infliximab muss zusammen mit MTX verabreicht werden. Soweit eine Indikation für eine Therapie mit einem TNF alpha-Hemmer besteht und keine gesicherte Kontraindikation für MTX oder Infliximab vorliegt, ist derzeit eine Prioritätensetzung aufgrund der Studienlage nicht möglich (Klippel). Damit stellt die Wirtschaftlichkeit einen wesentlichen Gesichtspunkt

bei der Produktwahl dar. Die Praxisausstattung (Unterbringung für die 2stündige Infusion und die 1-2stündige Nachüberwachung) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl.

Die Therapie ist zu beenden, wenn nach 8 - 12 Wochen keine signifikante Besserung der klinischen und humoralen Entzündungsaktivität zu verzeichnen ist (Furst).

Infliximab ist weder zugelassen noch hinreichend evaluiert für die Anwendung bei weiteren entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wie der Juvenilen Chronischen Arthritis oder seronegativen Spondarthritis (z.B. Ankylosierende Spondylitis).

**☒ Kosten**

Bei rheumatoider Arthritis werden für einen Erwachsenen pro Infusion 2 bzw. 3 Trockenampullen benötigt (3mg/kg Körpergewicht). Somit ist pro Infusion mit Kosten von ca. 1.660 € bzw. (häufiger) 2.390,- € zuzüglich der Kosten für MTX zu rechnen.

Wirkstoff	Dosierung	pro Infusion	Jahrestherapiekosten * im 1. Jahr + MTX 15mg oral/pro Woche
Infliximab	bis 66 kg 2 Durchstechflaschen pro Infusion	rd. 1.660,- €	rd.13.500,- €
Infliximab	bis 100 kg 3 Durchstechflaschen pro Infusion	rd. 2.390,- €	rd.19.300,- €

(\*Die Berechnung erfolgte für das erste Jahr mit 8 Infusionen. 0.-2.-6.-14.-22.-30.-38.-46. KW plus 15 mg MTX/oral pro Woche; Kosten ca. 180,- €)

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr im Kraft.

## Infliximab bei Morbus Crohn

(z.B. Remicade®)

Beschluss vom: 16.10.2000

In Kraft getreten am: 22.04.2001

BAnz. 2001, S. 7 478

### ☒ Indikation

Infliximab ist ein chimärer, monoklonaler IgG1-Antikörper, der in Deutschland zugelassen ist zur Behandlung:

- einer schwergradigen, aktiven Form des Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und / oder einem Immunsuppressivum auf diese Behandlung nicht ansprechen und
- von Morbus Crohn mit Fistelbildung bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einer konventionellen Behandlung auf diese nicht ansprechen.
- zur Therapie der rheumatoiden Arthritis (gesonderter Therapiehinweis hierzu folgt)

Von der europäischen Zulassungsbehörde wurde dem Hersteller die Zulassung mit der Auflage erteilt, zusätzliche Informationen über die Erhaltungstherapie bereitzustellen.

### ☒ Wirkungen

Der monoklonale, human-murine Antikörper bindet mit hoher Affinität sowohl an lösliche als auch an transmembrane Formen von Tumornekrosefaktor alpha ( $TNF\alpha$ ), aber nicht an Lymphotoxin- $\alpha$  ( $TNF\beta$ ). Infliximab bildet rasch stabile Komplexe mit menschlichen  $TNF\alpha$ , ein Vorgang, der mit dem Verlust von  $TNF\alpha$ -Bioaktivität einhergeht. Neben der nachweisbaren Reduktion von  $TNF\alpha$  kommt es zu einer Verminderung des normalerweise bei Crohn-Patienten erhöhten Entzündungs-markers im Serum, dem C-reaktiven Protein (CRP).

### ☒ Wirksamkeit

#### Aktiver Morbus Crohn

Die Wirksamkeit wurde bei 108 Patienten mit einer mäßig bis schwergradigen, aktiven Form von Morbus Crohn (Morbus Crohn-Aktivindex (CDAI) zwischen 220 und 400) in einer randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie über-prüft. Zusätzlich mussten die Patienten zuvor erfolglos über mindestens acht Wochen mit Mesalazin oder zumindest über die letzten acht Wochen mit einer Maximaldosis von 40 mg / Tag Kortikosteroide oder über mindestens sechs Monate 6-Mercapto-purin beziehungsweise Azathioprin vorbehandelt sein. Der Beginn des Ansprechens wurde innerhalb von zwei Wochen beobachtet, das maximale Ansprechen wurde nach vier Wochen erreicht.

#### Fistelbildung bei Morbus Crohn

Die Wirksamkeit wurde auch in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie an 94 Patienten mit Morbus Crohn mit Fistelbildung überprüft, deren Fistel mindestens drei Monate bestand. Die gleichzeitige Verabreichung stabiler Dosen von konventionellen Therapien mit Kortikosteroiden, Aminosalizylaten, Antibiotika, Methotrexat, 6-Mercaptopurin oder Azathioprin war zulässig und 83 % erhielten weiterhin mindestens eines dieser Arzneimittel.

Die mittlere Zeit bis zum Einsetzen eines Ansprechens der mit Infliximab behandelten Gruppe betrug zwei Wochen. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug zwölf Wochen; nach 22 Wochen bestand bezüglich der Anzahl der Patienten mit Ansprechen keine Differenz zwischen Placebo und den beiden Infliximabdosierungen. Es wurden zu wenig

Patienten mit Abdominalfisteln in den Studien behandelt, um die Wirksamkeit zu beurteilen. Neue Fisteln bildeten sich bei ungefähr 15 % der Patienten unabhängig davon, ob sie mit Placebo oder Infliximab behandelt wurden.

#### **☒ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Infliximab ist kontraindiziert bei Patienten mit Sepsis oder mit klinisch manifesten Infektionen und/oder Abszessen. Außerdem darf das Medikament nicht Patienten verabreicht werden, die in der Anamnese eine vorbestehende Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab, murinen Proteinen oder irgendeinem Hilfsstoff aufweisen.

Gebärfähige Frauen sollten eine adäquate Empfängnisverhütung betreiben und diese über mindestens sechs Monate nach der letzten Infusion fortführen. Bei Kindern unter 17 Jahren ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit bisher nicht geprüft; eine solche Behandlung sollte vermieden werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Infliximab waren insgesamt Kopfschmerzen (23 %), gastrointestinale Nebenwirkungen (17 %) und Infektionen des oberen Respirationstraktes (16 %).

Infliximab wurde mit akuten infusionsbedingten Reaktionen und einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion in Zusammenhang gebracht. Diese unterscheiden sich im Zeitpunkt des Auftretens.

Akute infusionsbedingte Reaktionen treten während oder innerhalb von zwei Stunden nach der Infusion auf und sind während der ersten und zweiten Infusion am wahrscheinlichsten. Einige Reaktionen können mäßig bis schwerwiegend sein und einer symptomatischen Behandlung bedürfen. Deshalb sollten eine Notfallausrüstung und Notfallmedikation zur Behandlung dieser Reaktionen zum Sofortgebrauch zur Verfügung stehen.

Bei einigen Patienten können sich gegen Infliximab gerichtete Antikörper bilden und schwerwiegende allergische Reaktionen verursachen. Diese Antikörper können nicht immer in Serumproben nachgewiesen werden.

Eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion wurde bei 25 % der Patienten beobachtet, die mit Infliximab nach einem Zeitraum von zwei bis vier Jahren ohne Infliximab-Behandlung wieder behandelt wurden. Anzeichen und Symptome beinhalten Myalgie und/oder Arthralgie mit Fieber, Pruritus, Gesichts-, Hand- oder Lippenödem, Dysphagie, Urtikaria, Hals- und/oder Kopfschmerzen.

Über schwere Infektionen, einschließlich Sepsis und tödliche Infektionen, ist bei Patienten mit TNF-blockierenden Substanzen berichtet worden. Die meisten dieser schweren Infektionen bei mit Infliximab behandelten Patienten sind unter gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie aufgetreten. Klinische Symptome, die auf ein Lupus-ähnliches Syndrom hinwiesen, traten in seltenen Fällen auf.

Bei Patienten mit Morbus Crohn und rheumatoider Arthritis, die mit Infliximab behandelt wurden, traten in einzelnen Fällen Lymphome und Myelome auf. Es ist unbekannt, ob die wiederholte Verabreichung von Infliximab die Entstehung dieser Erkrankungen verursachen kann.

#### **☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Die Behandlung mit Infliximab ist nur bei schwergradigen, aktiven und therapie-resistenten Formen des Morbus Crohn sowie beim Morbus Crohn mit Fistelbildung nach Versagen einer vollständigen und adäquaten konventionellen Behandlung indiziert. Zu den anerkannten Behandlungen gehört die Gabe von Kortikosteroiden, Aminosalizylaten, Immunsuppressiva und Antibiotika so wie Ernährungsumstellung. Erst wenn diese Behandlungsstrategien in Art und Dosierung für den individuellen Patienten angepasst erfolglos durchgeführt wurden, ist eine einmalige beziehungsweise bei Fisteln dreimalige Infusion von Infliximab zu erwägen. Häufigere Gaben beziehungsweise höhere Dosierungen als 5 mg/kg Körpergewicht sind unwirtschaftlich. Patienten, die auf eine Infusion nicht angesprochen haben, werden im allgemeine auch nicht auf weitere reagieren.

Falls die Anzeichen und Symptome des Morbus Crohn wieder auftreten, kann Infliximab entsprechend der Fachinformation innerhalb von 14 Wochen nach der letzten Infusion erneut verabreicht werden. Bei der schwergradigen, aktiven Form des Morbus Crohn wurden Wirksamkeit und Sicherheit über eine einmalige Behandlung hinaus bisher jedoch nicht nachgewiesen. Bei Patienten mit Morbus Crohn und Fistelbildung wurden die Sicherheit und Wirksamkeit über die dreimalige Gabe hinaus nicht untersucht. Mit schwerwiegenden Nebenwirkungen muss bei erneuter Behandlung gerechnet werden.

**☒ Kosten**

Remicade kostet je Trocken-Ampulle 100 mg 926,79 Euro.  
 Bei Fisteln ist mit Kosten für 3 Infusionen in Höhe von ca. 8.180,67 Euro zu rechnen (bezogen auf einen 60 kg schweren Patienten).

Dem stehen folgende Monatskosten für in der Behandlung des Morbus Crohn anerkannte Wirkstoffe gegenüber:

Wirkstoff	Dosierung	Kosten 30 Tage
Prednisolon	50 mg/d	20,45 Euro
Budesonid	9 mg/d	180,49 Euro
Azathioprin	ca. 140mg/d	114,02 Euro
Mesalazin	4,0 g/d	166,08 Euro
Sulfasalazin	4,0 g/d	90,50 Euro

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

## Inhalierbares, kurzwirksames Humaninsulin (Exubera®)

Beschluss vom: 17.10.2006

In Kraft getreten am: 14.01.2007

BAnz. 2007, S. 439

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Wirksamkeit von Exubera® ist mit der von subcutan injiziertem (s.c.) Normalinsulin vergleichbar. Allerdings verteuert Exubera® die Behandlung um das Fünffache. Exubera® ist unwirtschaftlich. Außerdem kann wegen der fehlenden Langzeitdaten und des unklaren Risikos im Vergleich zu s.c. Insulin eine Empfehlung zur Verordnung von Exubera® nicht gegeben werden. Patienten oder Patientengruppen, die von der Gabe des inhalierbaren Insulins gegenüber der s.c. Applikation einen klinischen Nutzen haben könnten, konnten in Studien nicht identifiziert werden.

Auch das Argument, dass an sich insulinpflichtige Patienten, die wegen Vorbehalten gegenüber Spritzen diese Therapieoption umgehen bzw. hinauszögern und deswegen eher auf ein inhalierbares Insulin einzustellen sein werden, greift wegen der höheren Hypoglykämierate und den deswegen häufigeren Blutzuckerselbstkontrollen nicht. Die Stiche durch die modernen Insulinpens sind kaum spürbar, wohin gegen die Blutentnahme aus der Fingerbeere schmerzhafter sein kann.

### ☒ Kosten

Arzneimittelname	I. E.	Packungsgröße	DDD: 40 I. E.	Kosten für 1 Jahr
Exubera® Kaps. 3 mg	40 I. E. (5 Kaps.)	270 Kaps.	5,70 €	2080,- €
Huminsulin Normal 40 (Durchstechflasche)	40 I. E.	5x10 ml	1,16 €	423,- €
Huminsulin Normal 100 (Durchstechflasche)	100 I. E.	5x10 ml	1,06 €	387,- €
Huminsulin Normal 100 für Pen	100 I. E.	10x3 ml	1,18 €	431,- €

Stand: 15. Juni 2006

Gegenüber der Verordnung von Normalinsulin fallen bei Exubera® wegen der notwendigen Therapiekontrolle weitere Kosten für pulmologische und labortechnische Untersuchungen an.

## ☒ Indikation

Das inhalierbare Insulin (Exubera®) wurde im Januar 2006 von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA zugelassen und wird seit Mai 2006 in Deutschland vertrieben. Exubera® ist zugelassen

1. zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus, die mit oralen Antidiabetika nicht zufrieden stellend eingestellt sind und eine Insulintherapie benötigen bzw.
2. zusätzlich zu lang wirkendem oder verzögert wirkendem, subkutanem Insulin außerdem - nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung - zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus.

Eine Zulassung für Kinder und Jugendliche besteht derzeit wegen fehlender Untersuchungen zur Langzeitverträglichkeit nicht. Außerdem liegen für Patienten  $\geq 75$  Jahren nur begrenzte Erfahrungen vor.

## ☒ Wirkungen

Das inhalierbare Insulin besteht aus einem Trockenpulver auf der Basis von Humaninsulin. Es wird in einem speziellen Inhaliergerät, welches etwa die Größe einer kleinen Getränkedose hat, aus einer verblisterten Trockenpackung freigesetzt und danach eingeatmet. Die Insulinfreisetzungseinheit muss alle 2 Wochen ausgetauscht, das Inhaliergerät jährlich erneuert werden.

Als kurzwirksames Humaninsulin wird der Wirkstoff schneller resorbiert, als bei s.c. Applikation. Es sollte innerhalb von 10 Minuten vor Beginn der Mahlzeit gegeben werden. Exubera® ist somit den kurzwirksamen, subkutanen Human- und Analoginsulinen in Wirkung und Indikationsstellung gleich gestellt.

## ☒ Wirksamkeit

In drei auf Nichtunterlegenheit angelegten Studien, in denen Exubera® mit s.c. Insulin verglichen wird, sind sowohl Patienten mit Typ 1 als auch Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus eingeschlossen. Die Senkung des HbA<sub>1c</sub> Wertes unter Exubera® ist vergleichbar mit der unter s.c. Insulinen. Die Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien unter Exubera® bei Patienten mit Typ 1 Diabetes.

Eine vergleichende Studie über 2 Jahre zur Wirksamkeit und Sicherheit von Exubera® bei Typ 1 Diabetes mellitus zeigte keinen klinisch relevanten Unterschied in der Blutzuckerkontrolle. Auch eine weitere Studie mit Typ 2 Diabetes mellitus Patienten zeigte in einer Zwischenauswertung nach 1 Jahr ebenfalls keinen Unterschied in der Kontrolle der HbA<sub>1c</sub> Werte. Das Risiko für Hypoglykämien war in beiden Studienarmen vergleichbar.

Im Vergleich mit oralen Antidiabetika hat Exubera® einen günstigeren Einfluss auf den HbA<sub>1c</sub> Wert. Es wurde allerdings in Studien kein Vergleich zwischen Exubera® plus oralen Antidiabetika und s. c. Insulin plus oralen Antidiabetika durchgeführt.

Von allen Studien sind Patienten mit systemischen Erkrankungen, ausgenommen mit gut kontrollierter und stabil eingestellter Hypertonie bzw. Diabetes bezogenen Komplikationen, ebenso ausgeschlossen wie schlecht eingestellte Diabetiker. Weiterhin ausgeschlossen waren Patienten mit Neigung zu schweren Hypoglykämien, Raucher und Patienten mit Lungenfunktionseinschränkungen wie Asthma. Von den Studien zu Typ 2 Diabetes mellitus waren zusätzlich ausgeschlossen u. a. Patienten mit Neuropathie und mit Arzneimittelallergien in der Vorgeschichte.

Studienabbrüche sind in der Exubera®-Gruppe wegen unerwünschter Wirkungen häufiger als im Vergleichsarm. Die Beurteilung der Langzeitsicherheit von Exubera® bei Typ 1 Diabetikern wird durch eine hohe Abbruchrate im follow up (mehr als 50%) und einer Abbruchrate von 6,7 % wegen ungenügendem Behandlungserfolg erschwert. Patienten, sowohl mit Typ 1 als auch mit Typ 2 Diabetes mellitus, die zur konventionellen Therapie zurückkehrten, zeigten eine verbesserte Blutzuckerkontrolle als die, die in der Exubera®-Gruppe verblieben.

Alle bei der Zulassung bewerteten kompletten Phase II/III Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Exubera® waren kontrollierte, randomisierte, multi-zentrische Studien mit offenem Parallel-Gruppen-Design. Hinsichtlich des offenen Studiendesigns wird in einem Gutachten der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA auf die Möglichkeit eines Selektionsbias hingewiesen. Dies betrifft sowohl die Randomisierung (Zuteilung von besonders geeigneten Patienten in die Exubera®-Gruppe) als auch die Interpretation von Studienabbrüchen. Hier wird vermutet, dass ein Teil der Studienabbrüche, die mit „Widerruf des Einverständnisses“ oder mit „Patient will nicht länger teilnehmen“ angegeben werden, auf unerwünschte Wirkungen oder mangelnde Wirksamkeit zurückzuführen und damit falsch kodiert sind.

#### **Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Die Entscheidung zur Zulassung von Exubera® zur Behandlung von Typ 1 Diabetes mellitus fiel im zuständigen Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMEA nicht einstimmig aus. Einige Mitglieder hatten Bedenken wegen der unklaren Langzeitsicherheit einschließlich der Immunogenität und der geringen Dosisflexibilität sowie des Risikos einer variablen Absorption in verschiedenen Situationen. Sie plädierten dafür, die Zulassung auf die Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus zu beschränken. Die Patienten seien weniger sensibel für Dosischwankungen, im Allgemeinen älter und deshalb besser Therapieempfehlungen und einem „Risk Management Plan“ zugänglich.

Der für ein Insulin neue Zugangsweg über die Lungenalveolen birgt kurz-, mittel- und langfristige unvorhersehbare Risiken. Das inhalierbare Insulin führt zu einer Verminderung der Lungendiffusionskapazität. Dies scheint nach Absetzen reversibel zu sein. In wenigen Fällen kam es zu Studienabbrüchen wegen bedenklicher Verschlechterung der Lungenfunktion. Vor Beginn sowie nach den ersten 6 Therapiemonaten muss bei allen Patienten eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt werden. Die weiteren pulmonologischen Kontrollen ergeben sich dann aus den ggf. veränderten Messwerten.

Die Langzeitauswirkungen auf die Lungenfunktion können derzeit nicht sicher abgeschätzt werden. Im Rahmen eines so genannten „Risk Management Plan“ hat der Hersteller weitere Studien zur Langzeitsicherheit von Exubera® vorzulegen, die u.a. auch weitere Erkenntnisse über das Risiko der Entstehung von Lungenkrebs oder seltenen pulmonalen Ereignissen bringen sollen.

Um Risiken bei einer breiten Anwendung außerhalb von kontrollierten Studienbedingungen zu minimieren, ist bei neu einzustellenden Patienten Folgendes strikt zu beachten:

- Dosierung: Exubera® wird in 1 mg und 3 mg Blistern angeboten, die allerdings nicht bioäquivalent sind. Die aufeinander folgende Inhalation von von drei 1 mg Einzeldosen führt zu einer deutlich höheren Insulinexposition als die Inhalation einer 3 mg Einzeldosis. Deshalb darf ein 3 mg Blister nicht durch drei 1 mg Blister ersetzt werden.
- Asthma und COPD: Strikte Kontraindikationen bestehen für Patienten mit einem schlecht kontrollierten, instabilen oder schweren Asthma und für die mittelschweren und schweren COPD Patienten. Außerdem wird aus Gründen der „pulmonalen Sicherheit“ in

der Fachinformation empfohlen, Exubera® bei bestehenden Lungenkrankheiten, z. B. Asthma, COPD, nicht anzuwenden, da nur begrenzte Daten über die Sicherheit der Anwendung bei solchen Patienten vorliegen.

- Husten: 25 % aller Patienten klagen nach der Inhalation von Exubera® über Husten. 1,0 % der Patienten haben die Therapie wegen Hustens abgebrochen.
- Rauchen: Raucher und Exraucher bis zu 6 Monaten sind von der Therapie mit Exubera® ausgeschlossen. Auch akutes Passivrauchen führt bei Nichtrauchern zur Senkung der Bioverfügbarkeit von Exubera®.
- Akute Atemwegsinfektionen: Beim Auftreten von akuten Atemwegserkrankungen sind engmaschige Blutzuckerkontrollen und ggf. Dosisanpassungen erforderlich. Die gleichzeitige Gabe von Bronchodilatoren erhöht die Hypoglykämiegefahr. Erfahrungen bei der Anwendung von Exubera® im Zusammenhang mit Pneumonien bestehen nicht.
- Langzeittherapie: Neben diesen kurz- und mittelfristigen Wirkungen am bronchopulmonalen System ist zurzeit eine sichere Aussage über langfristige unerwünschte Nebenwirkungen nicht möglich. Diese sind jedoch im Hinblick auf die kurz- und mittelfristigen bereits bekannten Nebenwirkungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keinesfalls auszuschließen. Dagegen wird die langfristige subkutane Insulinapplikation bislang gut und unproblematisch toleriert.
- Hypoglykämierisiko: Die Studienlage zeigt ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien unter inhalierbarem Insulin bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus. Trotz vergleichbarer blutzuckersenkender Wirkungen traten signifikant mehr schwerwiegende Hypoglykämien unter Exubera® als unter s.c. Insulin auf. Für Typ 2 Diabetes liegt keine Studie mit vergleichbaren Therapievoraussetzungen vor, ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien ist aber nicht ausgeschlossen.
- Antikörperbildung: Grundsätzlich kann es bei allen Insulinen und Applikationsarten zur Antikörperbildung kommen. Exubera®-Patienten entwickelten jedoch deutlich häufiger Insulinantikörper, die auch höhere Titer aufwiesen, als bei s.c. Applikation. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist unklar. Eine schlechtere Blutzuckereinstellung lässt sich in Studien nicht nachweisen. Dennoch ist bei allen Patienten eine Antikörperkontrolle im weiteren Krankheitsverlauf angezeigt. Ob die verstärkte Antikörperbildung langfristig klinisch von Bedeutung ist, muss der Hersteller in weiteren Studien klären.
- Schwangerschaft: Exubera® darf nicht in der Schwangerschaft eingesetzt werden. Patienten, die unter einer Exubera®-Therapie schwanger werden, müssen auf s.c. Insulin umgestellt werden, da das Risiko durch Insulin-antikörper für das ungeborene Kind nicht bekannt ist.
- Weitere Nebenwirkungen: Häufige Nebenwirkungen sind Dyspnoe (4%) und Auswurf (bis 4%). Gelegentlich wird über Nasenbluten, Veränderung der Stimme, trockenen Mund und Brustschmerzen berichtet.

## Leflunomid

(z. B. Arava®)

Beschluss vom: 16.08.2007 / 15.05.2008

In Kraft getreten am: 21.12.2007 / 03.09.2008

BAnz. 2007, Nr. 238 vom 20.12.2007, S. 8 316 / BAnz. 2008, Nr. 132 vom 02.09.2008, S. 3 216

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

#### Rheumatoide Arthritis

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) sollten möglichst frühzeitig mit Basistherapeutika (Basistherapeutikum = Disease Modifying Antirheumatic Drug = DMARD) behandelt werden, um die Entwicklung von Funktionseinschränkungen zu vermeiden.

Ein engmaschiges Monitoring der Krankheitsaktivität unter Therapie mit DMARDs ist wichtig für die Prognose der Erkrankung. Ein unzureichendes Ansprechen sollte umgehend zu Therapie-Modifikationen führen.

Bei früher RA sind Methotrexat (MTX) und Sulfasalazin (SSZ) sowohl hinsichtlich ihres Effektivitäts- und Toxizitätsprofils als auch unter wirtschaftlichem Aspekt DMARDs der ersten Wahl. Chloroquin, Auranofin und Hydroxychloroquin werden bei früher RA als schwächer wirksam eingeschätzt als MTX, SSZ, parenterales Gold, Ciclosporin und Penicillamin.

Leflunomid ist dagegen bisher nicht untersucht bei Patienten im frühen Stadium der RA.

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien hat sich Leflunomid als ähnlich wirksam erwiesen wie MTX oder SSZ (s.u. Abschnitt Wirksamkeit). Unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten bietet es sich als Mittel der zweiten oder dritten Wahl an.

Bei therapierefraktären Verläufen kann sein Einsatz erwogen werden bevor auf einen TNF Alpha Blocker umgestellt wird.

Die Überlegenheit einer Kombination von Leflunomid mit einem Tumornekrosefaktor (TNF) Alpha Blocker gegenüber einer TNF Alpha Blocker Monotherapie ist durch randomisierte kontrollierte Studien nicht belegt. Vergleichende Studien zur Kombination von TNF Alpha Blockern mit MTX gibt es nicht. Es ist bisher kein TNF Alpha Blocker explizit für eine Kombinationstherapie mit Leflunomid zugelassen.

Bei ungesichertem Nutzen und erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen ist eine Kombinationstherapie von Leflunomid mit TNF Alpha Blockern in der Regel unwirtschaftlich. Für den Fall einer Unverträglichkeit von MTX auch in niedrigeren Dosierungen bzw. Vorliegen von Kontraindikationen, die den Einsatz von MTX ausschließen, sind die TNF Alpha Inhibitoren Adalimumab und Etanercept auch als Monotherapie zugelassen. Bei Versagen einer Therapie mit TNF Alpha Blockern stehen für diese Situation zugelassene Biologicals wie Abatacept oder Rituximab zur Verfügung.

#### Psoriasis-Arthritis

Die Wirkung aller bisher untersuchten DMARDs bei der Psoriasis-Arthritis wird generell als gering bis mittelmäßig eingeschätzt. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis konnte für kein DMARD in dieser Indikation eine Verzögerung der Progression von Gelenkdestruktionen belegt werden. Es existieren bisher keine vergleichenden Studien von Leflunomid mit anderen Basistherapeutika zur Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis.

Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die gleichzeitig systemisch behandlungsbedürftige Hautläsionen aufweisen, sollten primär mit MTX oder Ciclosporin behandelt werden, da bei diesen Substanzen eine gute Wirksamkeit nicht nur bezüglich der dermatologischen Symptome, sondern auch bezüglich der arthritischen Symptome belegt ist.

Bei der kleinen Gruppe von Patienten mit Psoriasis-Arthritis ohne wesentliche dermatologische Symptomatik kommt, sofern eine Therapie mit NSAR nicht ausreichend ist, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Einsatz von Leflunomid oder MTX in Betracht.

## ☒ Kosten

Vergleich der Jahrestherapiekosten verschiedener DMARDs und TNF Alpha Blocker:

Wirkstoff	übliche Dosierungen	Jahrestherapiekosten	Anmerkung
<b>Leflunomid</b>	10 mg / d	<b>948 €</b>	
	20 mg / d	<b>1.333 €</b>	
<b>MTX oral*</b>	10 mg / Woche	<b>96 €</b>	zusätzl. Folsäure 5mg/ Woche (rd.10 €)
	15 mg / Woche	<b>150 €</b>	
<b>Sulfasalazin*</b>	2 g / d	<b>382 €</b>	
<b>parenterales Gold</b>	2 x 50 mg / Monat	<b>558 €</b>	
<b>Ciclosporin*</b>	2 x 100 mg	<b>4.226 €</b>	2,5 bis max. 5 mg / kg KG
<b>Infliximab</b>	3mg / kg KG	<b>20.061 €</b>	Kombination mit MTX obligat, Kosten müssen dazu gerechnet werden
	3mg / kg KG	<b>35.107 €</b>	Dosiseskalation, ab 12. W alle 4 Wochen
	7,5 mg / kg KG	<b>41.415 €</b>	Dosiseskalation, ab 12. W alle 8 Wochen
<b>Etanercept</b>	50 mg / Woche	<b>22.845 €</b>	
<b>Adalimumab</b>	40 mg / 2 Wochen	<b>22.845 €</b>	Kombination mit MTX bei dieser Dosis obligat, Kosten müssen dazu gerechnet werden
	40 mg / Woche	<b>45.690 €</b>	Monotherapie

Preisstand 01.07.2007, berücksichtigt wurde die jeweils größte verfügbare Packungsgröße  
 \* Berechnung erfolgte auf Basis von Festbeträgen, Generika unterhalb Festbetrag verfügbar  
 Weitere Informationen finden Sie in den Therapiehinweisen zu TNF Alpha Inhibitoren.  
 Die Preiskalkulation von Infliximab erfolgte auf der Basis eines Patienten mit einem Standardgewicht von 70 kg.“

## ☒ Indikation

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum. Es ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit aktiver rheumatoider Arthritis und aktiver Psoriasis-Arthritis. Eine Zulassung für die Indikation der juvenilen rheumatoiden Arthritis wurde von der EMEA im November 2005 abgelehnt.

Die Behandlung mit Leflunomid wird mit einer Dosierung von 100 mg täglich über drei Tage begonnen. Die empfohlene Erhaltungsdosis bei rheumatoider Arthritis beträgt 10 bis 20 mg Leflunomid täglich. Die Dosis von 20 mg hat Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit, während die 10-mg-Dosierung ein günstigeres Sicherheitsprofil aufweist.

Bei Psoriasis-Arthritis beträgt die Erhaltungsdosis 20 mg täglich.

Die Therapie sollte nur von Fachärzten, die über ausreichende Erfahrung in der Behandlung von rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis verfügen, eingeleitet und überwacht werden (in der Regel von internistischen Rheumatologen).

## ☒ Wirkungen

Leflunomid wirkt antiproliferativ und hat immunsuppressive und antiphlogistische Eigenschaften. Als wesentlicher Wirkmechanismus gilt die Hemmung des Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase. Hierdurch wird die Synthese von Pyrimidin bzw. Nukleinsäuren beeinträchtigt. Die Proliferation aktivierter Lymphozyten wird gehemmt.

## ☒ Wirksamkeit

### Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit und Effektivität von Leflunomid bei RA wurde in 3 großen randomisierten kontrollierten doppel-blinden multizentrischen Studien über 6 und 12 Monate untersucht (US 301, MN 301, MN 302). Diese Studien wurden anschließend bei erhaltener Verblindung mit verbliebenen Patienten bis zu zwei Jahren fortgeführt (US 301, MN 303 / MN 305, MN 304). Primäre Effektivitätsparameter waren in allen Studien die Verbesserungen nach den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR: Reduzierung der Anzahl geschwollener und druckschmerzhafter Gelenke zzgl. 3 von 5 weiteren Kriterien). Zwei Studien hatten in der Anfangsphase einen Placebo-Arm. Direkte Vergleiche mit anderen Basistherapeutika erfolgten in diesen Studien mit MTX und SSZ.

Gegenüber Placebo erwies sich Leflunomid als effektives Basistherapeutikum mit signifikanter Verbesserung der ACR Response, des Funktionsstatus sowie einer Verminderung der radiologisch erfassbaren Progression (MN 301, US 301).

In der hauptsächlich in Europa durchgeführten Studie MN 302/ MN 304 und der nordamerikanischen Studie US 301 wurden Leflunomid vs. MTX bzw. Leflunomid vs. MTX vs. Placebo untersucht.

In MN 302/ MN 304 (1-Jahreskohorte = 999; 2-Jahreskohorte = 612) waren die ACR 20 Responder-Raten der 1-Jahreskohorte unter MTX signifikant höher. Dieser Unterschied blieb im zweiten Jahr numerisch bestehen, war aber nicht mehr signifikant.

Bezogen auf den Funktionsstatus gemessen am Health Assessment Questionnaire (HAQ) war MTX dem Leflunomid in der 1-Jahreskohorte ebenfalls überlegen. Der Unterschied war in der 2-Jahreskohorte nicht mehr signifikant.

Die Auswertung radiologischer Befunde von 64% der Patienten nach dem Larsen-Score ergab in beiden Behandlungsgruppen im ersten Jahr eine geringe Progression der radiologischen Veränderungen. Im zweiten Jahr wurde unter MTX eine Verminderung, unter

Leflunomid keine weitere Progression der radiologisch erkennbaren Gelenkschäden beobachtet. Der Unterschied zugunsten MTX war statistisch signifikant.

Im Gegensatz zur europäischen Studie waren in der nordamerikanischen Studie US 301 (1-Jahreskohorte = 482; 2-Jahreskohorte = 235) die ACR Responder-Raten in der ITT-Analyse unter MTX und Leflunomid statistisch nicht unterschiedlich.

Der Funktionsstatus - gemessen am HAQ - war dagegen sowohl in der 1- als auch in der 2-Jahreskohorte signifikant gebessert bei den mit Leflunomid gegenüber MTX behandelten Patienten.

Die Auswertung radiologischer Befunde von 73% der Patienten nach dem Sharp-Score ergab eine Verlangsamung der Progression unter Leflunomid und MTX gegenüber Placebo. Dieser Effekt war unter Leflunomid und MTX ähnlich stark ausgeprägt (Veränderung des Sharp-Scores in der 1 Jahreskohorte 0,53 Leflunomid vs. 0,88 MTX vs. 2,16 PL, Leflunomid vs. MTX  $p=0,05$ , Veränderung des Sharp-Scores in der 2-Jahreskohorte 1,6 Leflunomid vs. 1,2 MTX  $p=0,65$ ).

Während also in MN 302 / 304 Leflunomid weniger effektiv war als MTX, zeigte sich in US 301 eine vergleichbare Wirksamkeit. Als mögliche Erklärungen für die unterschiedlichen Studienergebnisse wurden sowohl Unterschiede der Häufigkeit einer Folsäure-Supplementation (90% in US 301, 10% in MN 302/ 304), des Studiendesigns (nur in US 301 bestand die Möglichkeit des Therapiewechsels nach 4 Monaten bei ungenügendem Ansprechen) und der Studienpopulation (durchschnittlich längere Krankheitsdauer in US 301) diskutiert.

In der europäischen Studie MN 301 / MN 303 / MN 305 wurde Leflunomid vs. SSZ vs. Placebo geprüft (6-Monatskohorte = 358; 1-Jahreskohorte = 168; 2-Jahreskohorte = 146). Die 6-Monats- und 1-Jahres-Daten zeigten anhand der primären Endpunkte (ACR 20 Response-Kriterien, radiologische Progression anhand des Sharp Scores) eine äquivalente Wirksamkeit von Leflunomid und SSZ. Nach zwei Jahren waren die ACR 20 Response-Raten signifikant größer unter Leflunomid. Der Funktionsstatus war nach sechs Monaten unter beiden DMARDs klinisch bedeutsam gebessert. Die Verbesserung war unter Leflunomid ausgeprägter als unter SSZ (nach sechs Monaten Leflunomid -0,50 vs. SSZ -0,29  $p<0,03$ ). Die Aussagekraft der 2-Jahres-Daten ist beeinträchtigt durch das Studiendesign und die relativ hohen Abbruchraten (nur 116 Patienten beendeten die Studie, zweimalige Verlängerung jeweils nur mit den Patienten, die einer Verlängerung zustimmten).

Diese Anlagen dürfen nicht veröffentlicht werden

ACR Response-Raten in den Hauptstudien zu Leflunomid, angegeben ist die Signifikanz des Unterschiedes von Leflunomid (LEF) zum jeweils aktiven Studienarm

	MN 301				US 301				MN 302		
	6 Mo				1 Jahr				1 Jahr		
	LEF	SSZ	PL		LEF	MTX	PL		LEF	MTX	
n	133	133	92		182	182	118		501	498	
<b>ACR 20%</b>	<b>55%</b>	<b>56%</b>	<b>29%</b>	<b>n.s.</b>	<b>52%</b>	<b>46%</b>	<b>26%</b>	<b>n.s.</b>	<b>51%</b>	<b>65%</b>	<b>s.</b>
<b>ACR 50%</b>	<b>33%</b>	<b>30%</b>	<b>14%</b>	<b>n.s.</b>	<b>34%</b>	<b>23%</b>	<b>8%</b>	<b>n.s.</b>	<b>22%</b>	<b>34%</b>	<b>s.</b>
<b>ACR 70%</b>	<b>10%</b>	<b>8%</b>	<b>2%</b>	<b>n.s.</b>	<b>20%</b>	<b>9%</b>	<b>4%</b>		<b>15%</b>	<b>20%</b>	
<b>2 Jahre</b>	<b>MN 305</b>				<b>US 301</b>				<b>MN 304</b>		
n	60	57			98	101			290	317	
<b>ACR 20%</b>	<b>82%</b>	<b>60%</b>	<b>-</b>	<b>s.</b>	<b>53%</b>	<b>48%</b>	<b>-</b>	<b>n.s.</b>	<b>64%</b>	<b>72%</b>	<b>n.s.</b>
<b>ACR 50%</b>	<b>52%</b>	<b>25%</b>	<b>-</b>	<b>s.</b>	<b>34%</b>	<b>28%</b>	<b>-</b>	<b>n.s.</b>	<b>34%</b>	<b>38%</b>	<b>n.s.</b>
<b>ACR 70%</b>	<b>25%</b>	<b>17%</b>	<b>-</b>		<b>17%</b>	<b>12%</b>	<b>-</b>	<b>n.s.</b>	<b>15%</b>	<b>20%</b>	<b>n.s.</b>

Eine Metanalyse, in die hauptsächlich die oben genannten Studien eingingen, kommt zu dem Schluss, dass die klinische Effektivität von Leflunomid und MTX vergleichbar ist. Dagegen ergeben sich beim Vergleich von Leflunomid zu SSZ nach zwei Jahren Anhaltspunkte für eine Überlegenheit der klinischen Effektivität von Leflunomid. Alle drei Basistherapeutika zeigen nach radiologisch erfassbaren Kriterien einen gleichermaßen verlangsamenden Effekt.

In randomisierten klinischen Studien wurden bisher die Kombinationen von Leflunomid mit MTX und SSZ untersucht. Eine Überlegenheit dieser Kombinationstherapien gegenüber einer Monotherapie mit Leflunomid wird durch diese Studien nicht belegt.

Kombinationsbehandlungen mit Biologika sind nicht ausreichend untersucht. Hierzu existieren bisher nur retrospektive und prospektive Fallserien mit überwiegend kleiner Fallzahl.

### Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von Leflunomid bei Psoriasis-Arthritis wurde in einer randomisierten kontrollierten doppel-blinden multizentrischen Studie bei 188 Patienten untersucht. Primärer Endpunkt war eine Verbesserung in mindestens 2 Komponenten des PsARC ohne Verschlechterung anderer Komponenten (PsARC = Psoriasis Arthritis Treatment Response Criteria, enthalten als Komponenten die Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke sowie die globale Einschätzung von Behandler und Patient). Nach sechs Monaten erwies sich Leflunomid gegenüber Placebo überlegen hinsichtlich der Linderung arthritischer Symptome (Verbesserung des PsARC betrug 59 % unter Leflunomid vs. 29,7 % unter Placebo).

Die Wirkung auf Hautläsionen und den Funktionsstatus war zwar statistisch signifikant wurde aber von der EMEA klinisch nur als mäßig bedeutsam gewertet.

Eine 75%ige Besserung des PASI (Psoriasis Area and Severity Index), welche als klinisch relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines Medikaments in der Psoriasis-Therapie gilt, erreichten nur 17 % der Studienteilnehmer. Vergleichende Studien zu anderen zugelassenen Arzneimitteln (z.B. MTX) liegen nicht vor.

## ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Pharmakologisch zeichnet sich Leflunomid durch eine lange Halbwertszeit und eine bis zu zwei Jahre anhaltende Verweildauer des aktiven Metaboliten im Organismus aus. Dies muss bei Umstellungen auf andere potentiell toxische DMARDs beachtet werden. Bei der Anwendung der Substanz sind die Empfehlungen zur Therapiesicherheit strikt zu beachten. Gegebenenfalls muss ein Auswaschverfahren mit Cholestyramin erfolgen.

Leflunomid verursacht vermutlich schwerwiegende fetale Schädigungen und ist deshalb in der Schwangerschaft kontraindiziert. Frauen, die schwanger werden wollen, müssen die Therapie beenden und entweder ein Auswaschverfahren anwenden oder eine Wartezeit bis zu 2 Jahren einhalten. Erst wenn nachweislich die Plasmakonzentrationen unter 0,02 mg/l liegen, besteht kein teratogenes Risiko mehr.

Überwiegend traten Nebenwirkungen in der Anfangsphase der Therapie auf. Sie führten in Studien bei 14% - 22% der Patienten zum Therapieabbruch. Nebenwirkungen, die in Studien häufiger zum Therapieabbruch führten, waren Durchfall, Übelkeit, Transaminasenerhöhung, reversible Alopezie und Hypertonie.

Eine Hypertonie oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Hypertonie, welche unter Leflunomid in 6% – 11% der Fälle und damit 2 – 3mal häufiger als in den Vergleichsgruppen auftrat, manifestierte sich nicht selten erst im zweiten Behandlungsjahr.

Nach Fachinformation ist Leflunomid u. a. kontraindiziert bei:

- eingeschränkter Leberfunktion,
- schwerem Immundefekt,
- schweren Infektionen,
- deutlich eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen haben als die rheumatoide Arthritis,
- schwerer Hypoproteinämie,
- mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz sowie
- schwangeren oder stillenden Frauen und
- Frauen, die keinen ausreichenden Empfängnisschutz praktizieren.

### Hepatoxizität

Die EMEA hatte 2001 auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko schwerwiegender hepatotoxischer Reaktionen unter Leflunomid hingewiesen und zunächst ein monatliches Monitoring der Leberwerte in den ersten 6 Monaten einer Behandlung mit Leflunomid empfohlen. 2003 wurde eine Erhöhung der Frequenz auf 2-wöchentliche Kontrollen empfohlen.

Nachbeobachtungen der Zulassungsstudien bis zu 5 Jahren sowie klinische Studien zu Kombinationen von Leflunomid mit MTX oder SSZ zeigen, dass Leflunomid mit einer relevanten Erhöhung der Leberenzyme (größer 3x Norm) bei 1,5 – 4,4 % der Patienten verbunden ist. Diese waren jedoch im Verlauf nach Dosisreduzierung oder Abbruch der Behandlung reversibel.

Eine Auswertung der Aetna-US-Datenbank (retrospektive Kohortenanalyse von ca. 40.000 RA-Patienten) ergab für hepatozelluläre Nekrosen Inzidenzen unter Leflunomid von 2,4 pro 10.000 Patientenjahre (1 Fall bei 2.633 Pat.) und unter MTX von 0,6 pro 10.000 Patientenjahre (2 Fälle bei 9.514 Pat.).

Weitere Auswertungen großer Datenbanken amerikanischer Krankenversicherungen und nationaler Register von Rheumapatienten durch die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) 2003 bestätigten die insgesamt geringe Rate ernsthafter, stationär behandlungsbe-

dürftiger hepatotoxischer Reaktionen von ca. 2 pro 10.000 Patientenjahre, die sich nicht signifikant von den Raten anderer DMARDs wie MTX unterscheidet.

Nach Prüfung der in spontanen Meldesystemen berichteten Einzelfällen von akutem Leberversagen kommt die FDA zu dem Schluss, dass nur vereinzelt ein Zusammenhang mit Leflunomid wahrscheinlich war. Angesichts dieses sehr geringen, jedoch lebensbedrohlichen Risikos ist eine sorgfältige Überwachung der Leberwerte entsprechend den Empfehlungen der EMEA auch weiterhin notwendig. Dies gilt besonders bei Kombination mit weiteren hepatotoxischen Substanzen, wie z. B. MTX. Bei Erhöhung der Leberenzyme auf das Zweifache der Norm sollte eine Dosisreduzierung auf 10 mg Leflunomid, bei Persistenz oder Erhöhung über das Dreifache der Norm muss ein Therapieabbruch mit Auswaschverfahren erfolgen.

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

## Montelukast

(Singulair®)

Beschluss vom: 15.11.2007

In Kraft getreten am: 04.04.2008

BAnz. 2008, Nr. 51 vom 03.04.2008, S. 1 200

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Therapie der ersten Wahl des Asthmas ist im Erwachsenenalter die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) mit langwirksamen Betasympathomimetika, wenn ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Es stehen neben der Erhöhung der ICS-Dosis weitere Alternativen zur Verfügung. Die Auswahl richtet sich in erster Linie nach dem Nebenwirkungsprofil und nach dem Preis.

Montelukast verteuert die Therapie erheblich und ist von daher nur angezeigt, wenn keine der anderen Behandlungsoptionen in Betracht kommen. Der Einsatz ist nur wirtschaftlich in Kombination mit ICS, wenn eine Monotherapie mit ICS in niedriger bis mittlerer Dosis beim mittelgradig persistierenden Asthma nicht ausreichend ist. Montelukast ist im Erwachsenenalter weder zur Behandlung des Asthmas - auch nicht des Belastungsasthmas - noch der saisonalen allergischen Rhinitis allein Therapie der Wahl.

Der Einsatz von Montelukast als Monotherapie des Asthmas ist ab einem Alter von 15 Jahren nicht zugelassen. Das Gleiche gilt für schwergradiges persistierendes Asthma in allen Altersstufen und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

Vor dem Hintergrund, dass eine Überlegenheit gegenüber ICS bei Kindern nicht belegt ist und auch das Längenwachstum in der Regel nur unerheblich verzögert wird bei ansonsten vergleichbaren Nebenwirkungen, ist die Monotherapie mit Montelukast im Alter zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierendem Asthma nur indiziert, wenn die Kinder nicht in der Lage sind, Kortikosteroide zu inhalieren oder Nebenwirkungen auftreten, wie zum Beispiel ein erheblich verzögertes Längenwachstum, die gegen den Einsatz von ICS sprechen. Dies entspricht der aktuellen Zulassung des Arzneimittels. Angesichts der heutigen Möglichkeiten zur Inhalation dürfte diese Ausnahme sehr selten sein.

Für alle Altersgruppen gilt, dass beim Belastungsasthma der hohe Preis nur gerechtfertigt ist bei Unverträglichkeit gegen inhalative kurzwirksame Betasympathomimetika.

☒ **Kosten (Stand: 01.01.2008)**

**Erwachsene**

Die Kosten wurden berechnet analog Stufe 3 der Versorgungsleitlinie Asthma (Stand: Januar 2008).

Zusatzmedikation zur Basistherapie ICS in niedriger bis mittlerer Dosis	DDD	Tagestherapiekosten*	Kosten für 1 Jahr*
plus Montelukast	1 Filmtabl. 10 mg	1,92 €	700,80 €
plus Formoterol	2 Hübe	0,94 € - 1,48 €	343,10 € - 540,40 €
plus Salmeterol	2 x 50 µg	1,88 €	686,20 €
z. B. – Salbutamol *)	8 mg	0,28 €	102,20 €
ICS Dosissteigerung z. B. Budesonid *) **)	2 x 400 µg	0,50 €	182,50 €
ICS Dosissteigerung z. B. Beclometason *) **)	5 x 200 µg	0,85 €	310,25 €
plus Theophyllin ret. *) (75 kg Körpergewicht)	750 mg	0,62 €	226,30 €

Zu den hier aufgeführten Kosten kommen jeweils noch die Kosten für die Basistherapie (ICS mittlere Dosis bis z. B. Budesonid 800 oder Beclometason 1000).

\* Berechnung auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden; es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.

\*\*Bei den ICS wurde die Hälfte einer hohen Gesamtdosis gerechnet, da bei allen anderen Optionen die niedrige bis mittlere ICS-Dosis nicht aufgeführt wurde. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der ICS siehe auch die Hinweise in den entsprechenden Leitlinien.

Diese Anlage-Variation ist nicht mehr in Kraft.

## Kinder

Die Kosten wurden berechnet analog Stufe 3 der Versorgungsleitlinie Asthma (Stand: Januar 2008).

Zusatzmedikation zur Basistherapie ICS (mittlere Dosis)	DDD	Tagestherapie-kosten*	Kosten für 1 Jahr*
plus Montelukast	1 Kautabl. 5 mg	1,92 €	700,80 €
	1 Kautabl. 4 mg	2,14 €	781,10 €
	Granulat 4 mg	2,25 €	821,25 €
plus Formoterol **)	2 Hübe	0,94 € - 1,48 €	343,10 € - 540,20 €
plus Salmeterol **)	2 x 50 µg	1,88 €	686,20 €
ICS Dosissteigerung z. B. Budesonid *) ***)	400 µg	0,28 €	120,45 €
ICS Dosissteigerung z. B. Beclometason *) ***)	400 µg	0,34 €	124,10 €
plus Theophyllin *) 12 – 16 mg/kg	400 mg (Kind 25 kg)	0,38 €	138,70 €

Zu den hier aufgeführten Kosten kommen jeweils noch die Kosten für die Basistherapie (ICS mittlere Dosis bis z. B. Budesonid 400 oder Beclometason 400).

\* Berechnung auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden; es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.

\*\* Salmeterol ist für Kinder ab 4 Jahren zugelassen und Formoterol für Kinder ab 6 Jahren.

\*\*\*Bei den ICS wurde die Hälfte einer hohen Gesamtdosis gerechnet, da bei allen anderen Optionen die mittlere ICS-Dosis nicht aufgeführt wurde. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der ICS siehe auch die Hinweise in den entsprechenden Leitlinien.

Die Kosten wurden berechnet analog Stufe 2 der Versorgungsleitlinie Asthma (Stand: Januar 2008).

	DDD	Tagestherapie-kosten*	Kosten für 1 Jahr*
Montelukast	1 Kautabl. 5 mg	1,92 €	700,80 €
	1 Kautabl. 4 mg	2,14 €	781,10 €
	Granulat 4 mg	2,25 €	821,25 €
Budesonid 300 *)	300 µg	0,39 €	142,35 €
Beclometason 300*)	300 µg	0,36 €	131,40 €
DNCG *)	80 mg	1,60 €	584,00 €

\* Berechnung auf Basis der Festbeträge soweit vorhanden; es gibt Arzneimittel, die unter Festbetrag angeboten werden.

(Preisstand Lauertaxe 1. Januar 2008)

## ☒ Indikation

Montelukast ist zugelassen als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem ICS nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen Betasympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann.

Es kann auch eine Behandlungsalternative zu niedrig dosierten ICS bei Patienten zwischen 2 und 14 Jahren mit leichtem persistierenden Asthma sein, die in letzter Zeit keine schwerwiegenden, mit systemischen Kortikosteroiden zu behandelnden Asthmaanfälle hatten und zeigten, dass sie nicht imstande sind, ICS anzuwenden.

Bei den Patienten ab 15 Jahren, für die Montelukast bei Asthma angezeigt ist, können die 10-mg-Filmtabletten auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern.

Außerdem kann Montelukast zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt.

Die Dosierung für Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren mit Asthma oder mit allergischer Rhinitis und Asthma beträgt eine 10-mg-Filmtablette täglich am Abend. Bei Kindern zwischen 6 und 14 Jahren liegt die Dosis bei einer 5-mg-Kautablette, für Kinder von 2 bis 5 Jahren bei einer 4-mg-Kautablette und für Kinder zwischen 6 Monaten und 5 Jahren beträgt sie einen Beutelinhalt mit 4 mg Granulat.

## ☒ Wirkungen

Montelukast ist eine oral wirksame Substanz, die sich mit hoher Affinität und Selektivität an vorhandene Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptoren (CysLT) bindet.

Cysteinyl-Leukotriene werden von Mastzellen und eosinophilen Granulozyten freigesetzt, die sich an in den Atemwegen des Menschen vorhandenen CysLT binden und dort u. a. eine Verengung der Bronchien, Schleimsekretion, Gefäßpermeabilität und Anreicherung von eosinophilen Granulozyten bewirken.

## ☒ Wirksamkeit

In Studien an Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass unter Montelukast die klinische Wirkung von ICS verstärkt werden kann (% Veränderung zum Ausgangswert für inhalatives Beclometason in Kombination mit Montelukast vs. Beclometason für FEV<sub>1</sub>: 5,43 % vs. 1,04 % bzw. Bedarf an Betaagonisten: -8,70 % vs. +2,64 %). Verglichen mit inhalativem Beclometason (200 µg zweimal täglich mittels Inhalationshilfe) konnte für Montelukast zwar ein initial rascheres Ansprechen auf die Therapie nachgewiesen werden, jedoch war der Therapieeffekt unter Beclometason über die gesamte zwölfwöchige Studiendauer im Durchschnitt größer (% Veränderung zum Ausgangswert für Montelukast vs. Beclometason für FEV<sub>1</sub>: 7,49 % vs. 13,3 % bzw. Bedarf an Betaagonisten: -28,28 % vs. -43,89 %). Allerdings erreichte ein hoher Prozentsatz der mit Montelukast behandelten Patienten ähnliche klinische Resultate wie die mit Beclometason behandelten Patienten. So erzielten 50 % der mit Beclometason und 42 % der mit Montelukast behandelten Patienten im Vergleich zum Ausgangswert eine Verbesserung des FEV<sub>1</sub> von ca. 11 % und mehr.

Untersuchungen, die Montelukast/ICS vs. ICS in einer höheren Dosierung ausschließlich bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem Asthma geprüft haben, liegen nicht vor.

Unter der Kombination von Montelukast und ICS konnte die ICS-Dosis bei Erhalt der Symptomkontrolle stärker reduziert werden als unter ICS-Monotherapie. Aussagen darüber, ob die Absenkung der ICS-Dosis zu einer Verminderung der ICS-spezifischen Nebenwirkungen führt, lassen sich aus den Studien nicht treffen. Es liegen keine Daten vor, die belegen, dass unter der zusätzlichen Therapie mit Montelukast orale Kortikosteroide reduziert werden können.

Bei dem Vergleich Montelukast zu Salmeterol (beide in Kombination mit ICS) zeigen sich bezüglich der Wirksamkeit Vorteile für die Kombinationstherapie mit Salmeterol. Dies betraf

die Asthmasymptomatik, gemessen an der Wirkung auf die Symptome bei Tag, beim nächtlichen Erwachen und den symptomfreien Tagen. Auch das Risiko einer Exazerbation war unter Montelukast-Kombinationstherapie gegenüber Salmeterol-Kombinationstherapie erhöht. Die Zahl der Krankenhausaufnahmen, der Arztbesuche und die Lebensqualitätsuntersuchungen ergaben keine signifikanten Unterschiede. Eine endgültige vergleichende Bewertung der potenziell schädlichen Effekte von Montelukast und Salmeterol ist wegen des Fehlens dezidierter Sicherheitsstudien nicht möglich. Die Nutzen-Schaden-Abwägung ergibt keine eindeutige Überlegenheit oder Unterlegenheit von Montelukast im Vergleich zu Salmeterol.

Der Nutzen von Montelukast im Vergleich zu Formoterol als weiterem Beta-2-Rezeptoragonisten oder zu Theophyllin, die ebenfalls als additive Therapie zu ICS empfohlen werden, sowie zu Cromonen kann aus Mangel an direkten Vergleichsstudien nicht bewertet werden.

Beim Belastungsasthma und der allergischen Rhinitis ist eine Überlegenheit gegenüber Mitteln, die dem allgemein anerkannten Stand entsprechen, in direkt vergleichenden Studien nicht belegt. Der therapeutische Stellenwert ist unklar.

Bei Kindern wurden direkt vergleichende Studien zwischen einer Monotherapie mit Montelukast und ICS durchgeführt. Garcia zeigte über 52 Monate eine statistische Nichtunterlegenheit im Hinblick auf die Rate asthmafreier Tage (Montelukast 84 % vs. Fluticason 86,7 %). Allerdings erlitten mehr Kinder Asthmaattacken unter Montelukast und benötigten auch häufiger systemische Kortikosteroide. Für sekundäre Zielparameter wie FEV<sub>1</sub>, Gebrauch von Betaagonisten und Lebensqualität zeigen sich Vorteile für ICS. In die gleiche Richtung zeigt die Untersuchung von Sorkness, die nach 48 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit für asthmafreie Tage von Fluticason gegenüber Montelukast belegt, allerdings keine Überlegenheit der Kombination von Fluticason und Salmeterol gegenüber einer Monotherapie mit Montelukast zeigt. Eine weitere Untersuchung, allerdings lediglich mit einer Beobachtungsdauer von 12 Wochen, sowie eine Cross-over-Studie bestätigen ebenfalls Vorteile für ICS bei vergleichbaren Nebenwirkungen. Szeferl untersuchte Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren und fand, dass 23 % der Kinder ausschließlich auf Fluticason und nur 5 % ausschließlich auf Montelukast ansprachen. Primärer Auswertungspunkt war die FEV<sub>1</sub>. Die Längenwachstumsrate betrug nach 52 Wochen 0,41 cm mehr unter Montelukast im Vergleich zu inhalierten 100 µg/Tag Fluticason, nach 48 Wochen im Vergleich zu Fluticason 200 µg/Tag 0,40 cm und 0,81 cm mehr nach 56 Wochen als unter inhaliertem Beclometason in einer Dosis von 400 µg/Tag.

#### Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe dieser Arzneimittel ist Montelukast kontraindiziert.

Die 4-mg- und 5-mg-Kautabletten enthalten Aspartam, aus welchem im Körper Phenylalanin freigesetzt wird. Patienten mit Phenylketonurie sollten berücksichtigen, dass eine 4-mg-Kautablette eine 0,674 mg und eine 5-mg-Kautablette eine 0,842 mg entsprechende Menge Phenylalanin pro Dosis enthält. Patienten mit einer der seltenen Erbkrankheiten Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen Montelukast 10-mg-Filmtabletten nicht einnehmen.

Die häufigsten Nebenwirkungen zwischen 1 % und 10 % sind Kopf- und Bauchschmerzen, alle anderen Nebenwirkungen traten in weniger als 1 % der Fälle auf. In seltenen Fällen kann bei Patienten unter der Therapie mit Antiasthmatica, einschließlich Montelukast, eine systemische Eosinophilie, manchmal mit klinischen Zeichen einer Vaskulitis wie bei Churg-Strauss-Syndrom auftreten.

Nach Markteinführung und im Rahmen von klinischen Studien wurden akute Überdosierungen mit Montelukast berichtet. Darunter sind Berichte über Erwachsene und Kinder mit einer Dosis bis zu 1000 mg (ca. 61 mg/kg für ein Kind von 42 Monaten). Die dabei beobachteten klinischen und Labor-Parameter entsprachen dem Nebenwirkungsprofil bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. In den meisten Berichten zu Überdosierungen wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Montelukast und umfassten Bauch-

schmerzen, Schläfrigkeit, Durst, Kopfschmerzen, Erbrechen und psychomotorische Hyperaktivität.

In Tierversuchen war Montelukast weder karzinogen noch mutagen oder teratogen. Montelukast sollte jedoch nicht während der Schwangerschaft und der Stillzeit eingesetzt werden, außer wenn es als absolut erforderlich erachtet wird.

Patienten mit Analgetika-Intoleranz müssen auch unter der Behandlung mit Montelukast die Einnahme von ASS und anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika vermeiden.

Die Kautabletten sollten 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von 4 mg Granulat Montelukast bei Kindern unter 6 Monaten wurden bislang nicht untersucht. Das Gleiche gilt für die 4-mg-Kautabletten bei Kindern unter 2 Jahren.

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

## Natalizumab

(z. B. Tysabri®)

Beschluss vom: 16. Oktober 2009

In Kraft getreten am: 10. April 2009

BAnz. 2009, Nr. 55 vom 9. April 2009, S. 1 304

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Natalizumab über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren hinaus sind keine Studien publiziert. Vergleichsstudien zwischen Natalizumab und etablierten Basistherapeutika bei MS (Interferon beta, Glatiameracetat) bzw. Mitoxantron in der Eskalationstherapie liegen nicht vor.

Natalizumab hat wegen des Risikos der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), einer opportunistischen Virusinfektion, welche gewöhnlich zum Tod oder zu einer schweren Behinderung führt, und anderen gravierenden unerwünschten Begleitwirkungen eine streng zu beachtende enge Zulassung erhalten.

Natalizumab ist ausschließlich für die Monotherapie zugelassen und nur zur Behandlung der hochaktiven schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (MS).

Es sind in jedem Einzelfall und über die gesamte Therapiedauer mögliche Risiken gegen den Nutzen einer Therapie mit Natalizumab abzuwägen. Bei unklaren Risiken und Wirkungen einer Langzeittherapie und vor dem Hintergrund, dass in Kohortenstudien bis zu 17 % der Patienten mit MS auch ohne immunmodulatorische Therapie einen günstigen Verlauf zeigen, muss die Behandlung mit Natalizumab auf Patienten mit hochaktiver Erkrankung, für die andere angemessene Therapien nicht zur Verfügung stehen, beschränkt bleiben. Gesicherte Prognosekriterien sind nicht vorhanden.

Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon (IFN) beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind.

Der Einsatz von Natalizumab ist nur wirtschaftlich, wenn die Patienten folgende Krankheits- und Verlaufsmerkmale erfüllen:

- Gesicherte Diagnose einer MS nach den Kriterien von McDonald et al. (immer einschließlich eines Liquorbefundes mit Bestimmung oligoklonaler Banden und/oder des IgG-Indexes)
- Hochaktive schubförmige MS mit mindestens zwei Schüben bei inkompletter Remission und resultierender Behinderungsprogression im vorangegangenen Jahr
- Aktivitätszeichen im kranialen MRT: mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion oder signifikante Erhöhung von T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren wenige Monate zurückliegenden MRT-Aufnahme

Weitere Voraussetzungen für die Anwendung sind:

- Die Einleitung und Überwachung der Therapie muss durch einen in der Diagnosestellung und Behandlung von neurologischen Erkrankungen erfahrenen Spezialisten (Facharzt) mit raschem Zugang zur MRT-Diagnostik erfolgen.

- Ein kraniales MRT, welches nicht älter als 3 Monate sein sollte, muss vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab vorliegen.
- Kein Anhalt für eine geschwächte Immunkompetenz, unauffälliges weißes Blutbild.
- Keine zusätzliche Einnahme von Immunsuppressiva oder anderen immunmodulatorisch wirkenden Arzneimitteln.
- Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen bei Applikation des Arzneimittels müssen zur Verfügung stehen.
- Der Patient muss über mögliche Risiken aufgeklärt werden und in der Lage sein, eine Entscheidung im Sinne des „informed consent“ treffen zu können. Er muss den von der EMEA vorgeschriebenen Patientenpass ausgehändigt bekommen.

Die Teilnahme an einer der im Pharmakovigilanz-Plan der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) vorgesehenen Anwendungsbeobachtungen zur Sicherheit von Natalizumab soll angestrebt werden (TYGRIS – ROW [Tysabri Global Observational Program in Safety – Rest of World] oder TOP [Tysabri Observational Program]).

Bei immungeschwächten Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen ist die Therapie kontraindiziert.

Bei Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung noch keinerlei Hinweise auf einen Behandlungserfolg zeigen, ist die Therapie zu beenden.

Natalizumab erbrachte in der akuten Schubbehandlung der Multiplen Sklerose keine schnellere Remission der Symptome als Placebo. Es ist daher für die Schubtherapie nicht geeignet und zugelassen. Für die Therapie chronisch progredienter Verlaufsformen ist Natalizumab ebenfalls nicht zugelassen.

Natalizumab anwendende Ärzte sind verpflichtet, sich regelmäßig über aktuelle Studienergebnisse zu Natalizumab zu informieren.

Die Zulassung von Natalizumab für die Behandlung des Morbus Crohn wurde von der EMA am 19. Juli 2007 aufgrund einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung abgelehnt.

#### **Kosten**

Gegenüber einer verlaufsmodifizierenden Therapie der schubförmig remittierenden MS mit Interferon beta oder Glatirameracetat können sich die Kosten bis auf fast das Doppelte erhöhen.

Wirkstoff	Präparat	Dosierung <sup>1</sup>	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Glatirameracetat	Copaxone	20 mg/ 1 x tgl. s.c.	49,96 € – 53,27 €	18.235 € – 19.444 €
IFN beta – 1a (CHO-Zellen)	Avonex	30 µg (= 6 Mio. I.E.)/ 1 x pro Woche i.m.	48,71 € - 62,15 €	17.779 € – 22.685 €
IFN beta – 1a (CHO-Zellen)	Rebif	22 µg (= 6 Mio. I.E.)/ 3 x pro Woche s.c.	49,27 € – 52,73 €	17.984 € – 19.246 €

Wirkstoff	Präparat	Dosierung <sup>1</sup>	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
IFN beta – 1a (CHO-Zellen)	Rebif	44 µg (= 12 Mio. I.E.)/ 3 x pro Woche s.c.	60,20 € – 64,61 €	21.973 € – 23.583 €
IFN beta – 1b (E.coli)	z. B. Betaferon	250 µg (= 8 Mio. I.E.)/ alle 2 Tage s.c.	46,67 € – 58,71 €	17.035 € – 21.429 €
Azathioprin	z. B. Imurek	2 mg – 3 mg/ kg KG <sup>3</sup> / tgl. oral	bei 75 kg (= 225 mg) <sup>2</sup> : bis zu 3,60 €	bei 75 kg (= 225 mg) <sup>2</sup> : bis zu 1.314 €
Mitoxantron	Ralenova	12 mg/ m <sup>2</sup> KO <sup>4</sup> alle 3 Monate i.v.	1,68 - 2,08 m <sup>2</sup> KO: bis zu 6,21 €	1,68 - 2,08 m <sup>2</sup> KO: bis zu 2.267 €
Natalizumab	Tysabri	300 mg alle 4 Wochen i.v.	82,41 – 86,67 €	30.080 € – 31.635 €

Preisstand 15. Februar 2009

- 1 Standard-Erhaltungsdosis
- 2 Kostenberechnung auf Basis des Festbetrages, Therapiekosten der maximalen Dosierung
- 3 KG = Körpergewicht
- 4 KO = Körperoberfläche

#### Indikation

Natalizumab ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) bei folgenden Patientengruppen zur Prävention von Schüben und zur Verlangsamung der Behinderungsprogression zugelassen:

- bei Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus einer Interferon beta-Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub unter Interferon beta gekommen sein *und* sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kraniellen MRT oder mindestens eine Gadolinium-anreichernde Läsion aufweisen.

oder

- bei Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, *und* mit einem oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren, in jüngerer Zeit angefertigten MRT.

Vor Beginn der Behandlung mit Natalizumab sollte eine aktuelle MRT-Aufnahme vorliegen (gewöhnlich nicht älter als drei Monate).

Die Diagnose einer MS muss nach den Kriterien von McDonald et al. gesichert sein.

Die Therapie muss von Fachärzten, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von Multipler Sklerose verfügen, eingeleitet und kontinuierlich überwacht werden (Fachärzte für Neurologie oder Nervenärzte). Der rasche Zugang zur kraniellen MRT muss gewährleistet sein. Die Zusammenarbeit mit einem in der MRT-Diagnostik der MS erfahrenen Radiologen oder Neuroradiologen sollte angestrebt werden.

Es ist vorgeschrieben, den Patienten einen speziellen Patientenpass auszuhändigen.

Die vorherige Gabe von Immunsuppressiva (z. B. Mitoxantron, Cyclophosphamid, Azathioprin) kann zu einer anhaltenden Immunsuppression führen (auch wenn ihre Gabe bereits beendet wurde) und somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PML bedeuten. Der behandelnde Arzt hat sich daher vor Einleitung der Therapie mit Natalizumab zu vergewissern, dass diese Patienten nicht mehr immungeschwächt sind. Es gibt keine Daten dazu, ob eine wash-out-Phase das Risiko reduziert. Abhängig vom Immunsuppressivum, von Dauer der immunsuppressiven Therapie und Dringlichkeit der Indikation sollte eine wash-out-Phase von drei bis sechs Monaten in Betracht gezogen werden.

Der Immunstatus soll normalisiert sein, ein Blutbild mit normaler Leukozyten- und Lymphozyten-Zahl ist erforderlich. Akute oder chronisch rezidivierende Infektionen dürfen nicht vorliegen.

Ob eine wash-out-Phase vor Umstellung von Immunmodulatoren auf Natalizumab das Risiko für eine PML reduziert, ist unklar. Sofern keine Anzeichen relevanter behandlungsbedingter Auffälligkeiten, wie z. B. eine Neutropenie, vorliegen, können die Patienten direkt von Interferon beta oder Glatirameracetat auf Natalizumab umgestellt werden. Anzeichen behandlungsbedingter Auffälligkeiten müssen sich wieder normalisiert haben, bevor die Behandlung mit Natalizumab begonnen werden kann.

In klinischen MS-Studien der Phase III war die begleitende Behandlung von Schüben mit einer kurzzeitigen Gabe von Kortikosteroiden nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert.

Die Gabe von Natalizumab ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen Natalizumab oder einen der sonstigen Bestandteile
- Progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie
- erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen
- Kombination mit Interferon beta oder Glatirameracetat
- Kombination mit anderen Immunsuppressiva
- bekannten aktiven Malignomen (Ausnahme: Basaliom)
- Kindern und Jugendlichen
- Schwangeren, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Natalizumab wird alle vier Wochen in einer fixen Dosierung von 300 mg als Infusion gegeben. Für die Infusion werden 15 ml des Konzentrats mit 100 ml Kochsalzlösung verdünnt. Die Infusionsdauer darf eine Stunde nicht unterschreiten. Der Patient muss nach Infusionsende eine Stunde (ggf. mit über diesen Zeitraum belassenem i.v.-Zugang) nachbeobachtet werden. Als biologische Vorprobe sollte zumindest bei der ersten und besonders bei der zweiten Applikation zunächst nur 1 ml der Infusionslösung infundiert werden, um dann den Patienten 15 Minuten auf eine Anaphylaxie hin zu beobachten. Möglichkeiten zur Therapie von Hypersensitivitäts- bzw. Anaphylaxie-Reaktionen müssen zur Verfügung stehen (z. B. i.v.-Antihistaminikum, i.v.-Glukocorticosteroid, i.v.-Adrenalin, Guedeltubus, Beatmungsbeutel).

## Wirkungen

Bei Natalizumab handelt es sich um einen monoklonalen humanisierten Antikörper, der spezifisch an das  $\alpha\beta 1$ -Integrin (Synonym: Very-Late-Antigen-4) bindet, einem Adhäsionsmolekül, das auf der Oberfläche von T-Lymphozyten exprimiert wird. Die Migration von Lymphozyten durch die Blut-Hirn-Schranke gilt als ein entscheidender früher Schritt bei der Entstehung von Läsionen im Rahmen der MS. Für diese Leukozytenwanderung ist eine Interaktion zwischen Adhäsionsmolekülen auf mononukleären Leukozyten sowie spezifischen Rezeptoren auf den Endothelzellen der Gefäßwand notwendig. Natalizumab unterbindet diese molekularen Interaktionen und verhindert dadurch die transendotheliale Migration von aktivierten T-Lymphozyten in entzündliches Parenchymgewebe.

Ein weiterer Wirkungsmechanismus von Natalizumab liegt möglicherweise in der Unterdrückung von bestehenden entzündlichen Reaktionen in erkranktem Gewebe und der Hemmung einer Rekrutierung von Immunzellen in entzündetem Gewebe.

Die pharmakokinetischen Daten zeigen bei einer 4-wöchentlichen Gabe von 300 mg Natalizumab eine 70% - 80%ige Sättigung der Alpha-4-Integrinmoleküle auf Leukozyten. Nach Absetzen sind noch bis zu etwa 12 Wochen nach der letztmaligen Gabe pharmakodynamische Wirkungen (z. B. eine erhöhte Lymphozytenzahl) nachzuweisen. Die Einleitung anderer Therapien in diesem Zeitraum ist zwangsläufig mit einer begleitenden Exposition gegenüber Natalizumab verbunden.

## **Wirksamkeit**

Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beiden Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschlusskriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucosteroiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.

Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.

Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS  $\geq 1,0$  oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT.

Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.

Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %.

Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium-anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintenser T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.

Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintenseren T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.

In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium-

anreichernde Läsion, ergab sich eine jährliche Schubrate von 0,28 (n=148) unter Natalizumab gegenüber 1,5 (n=61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression betrug 64 %.

Die EMEA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.

Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte.

Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM Studie.

Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant - jedoch weniger stark - um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risikoreduktion von 24 %.

Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie.

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Natalizumab erhöht das Risiko für eine PML, einer opportunistischen Infektion des Gehirnes, welche gewöhnlich zu schwerer Behinderung oder zum Tod führt. Es handelt sich um eine seltene, rasch progrediente multifokale Demyelinisierungserkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das JC-Polyomavirus (JCV) verursacht wird. Die Infektion mit diesem Virus erfolgt zumeist bereits im Kindesalter, verläuft hier aber klinisch inapparent. Bei 20 % - 80 % aller gesunden Erwachsenen sind Antikörper gegen das JCV nachweisbar. Zum Ausbruch einer PML kann es bei immungeschwächten Patienten kommen, z. B. durch längerfristige Behandlung mit Methotrexat, Cyclophosphamid oder Azathioprin, längerfristige Therapie mit Immunsuppressiva nach Transplantation, aber auch bei einer HIV-Infektion oder malignen hämatologischen Erkrankungen.

In der SENTINEL-Studie traten zwei PML-Fälle bei MS-Patienten auf, die begleitend mehr als zwei Jahre mit Interferon beta behandelt worden waren; einer der Patienten verstarb. In einer anderen Studie entwickelte ein Patient mit Morbus Crohn, der immunsuppressiv behandelt worden war und eine damit assoziierte Lymphozytopenie aufwies, nach Behandlung mit Natalizumab ebenfalls eine PML und starb.

Obwohl jeder dieser PML-Fälle entweder bei Patienten mit begleitender Gabe von immunmodulierenden Substanzen oder mit Hinweisen auf eine Immunsuppression auftrat, sind die Erfahrungen zu begrenzt, um ein erhöhtes Risiko unter einer Natalizumab-Monotherapie auszuschließen. Weiterhin ist unbekannt, welches Risiko bei einem Therapiezeitraum von mehr als zwei Jahren besteht.

Eine Nachuntersuchung (Yousry et al.) von 3116 Patienten, darunter ein Großteil der Teilnehmer aller MS-Studien, die im Schnitt 17,9 Monate Natalizumab erhalten hatten, ergab keine weiteren gesicherten Fälle einer PML. Anhand dieser Nachuntersuchung wird das Risiko für eine PML mit 1,0 per 1000 Patienten (95 % CI 0,2 – 2,8) bei 17,9 Monaten Natalizumab-Exposition angegeben.

Zwischenzeitlich sind zwei weitere PML-Erkrankungen unter Therapie mit Natalizumab bekannt geworden. Bei den betroffenen Patienten wurde die Diagnose 14 und 17 Monate nach Beginn der Natalizumab-Therapie gestellt. Einer der beiden Patienten hatte zuvor keine anderen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien erhalten.

Die Symptome einer PML können denen eines MS-Schubs ähneln. Bei neu auftretenden oder sich verschlechternden klinischen Symptomen ist deshalb eine eingehende neurologische Kontrolluntersuchung durch einen in der MS-Diagnostik und -Therapie erfahrenen Facharzt erforderlich. Dabei ist besonders auf die Entwicklung PML-assoziiierter neurologischer Ausfallssymptome zu achten, wie z. B. kognitive Störungen, Verhaltensänderungen, Aphasie, Apraxie und kortikale Blindheit. Ergibt sich der Verdacht auf eine sich entwickelnde PML, muss die Therapie mit Natalizumab unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen werden kann. Zur Diagnostik werden ein kraniales MRT und eine Liquorentnahme zum Nachweis von JCV-DNS mittels polymerase chain reaction (PCR) empfohlen.

Ob das Risiko auch für andere opportunistische Infektionen erhöht ist, ist unklar. In MS-Studien wurde über einen einzelnen Fall einer unkompliziert verlaufenden, durch *Cryptosporidium* ausgelösten Durchfallerkrankung berichtet. In klinischen Studien zum Morbus Crohn wurde über weitere opportunistische Infektionen berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Am Anfang der Markteinführung kam es zu einem tödlich verlaufenden Fall von Herpesenzephalitis.

Die biologischen Effekte einer Natalizumab-Behandlung sind bis drei Monate nach Beendigung der Therapie nachzuweisen. In diesem Zeitraum ist noch mit einem Risiko für opportunistische Infektionen zu rechnen.

Unter Natalizumab zeigten sich Hypersensitivitätsreaktionen einschließlich schwerer systemischer Reaktionen bei bis zu 4 % der Patienten. Bei weniger als 1 % der Patienten handelte es sich um anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Ereignisse. Die Überempfindlichkeitsreaktionen ereigneten sich in der Regel während der Infusion oder in der ersten Stunde nach Infusionsende, vor allem bei der zweiten Natalizumab-Infusion. Eine ausgeprägte, verzögerte allergische Typ-III-Reaktion einige Tage nach Gabe der zweiten Natalizumab-Infusion ist nach Zulassung beschrieben worden.

Bei Hypersensitivitäts- oder Anaphylaxiereaktionen muss die Natalizumab-Therapie abgebrochen werden.

Während der zweijährigen klinischen Studien bildeten sich bei ca. 10 % der Patienten Antikörper gegen Natalizumab, bei ca. 6 % persistierend. Patienten mit persistierenden Antikörpern gegen Natalizumab zeigten einen signifikanten Rückgang der Wirksamkeit und ein erhöhtes Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen. Besteht der Verdacht auf ein Therapieversagen, sollte eine Bestimmung der neutralisierenden Antikörper erfolgen. Angesichts einer möglicherweise herabgesetzten Wirksamkeit oder erhöhten Inzidenz für Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Behandlung bei Patienten, die persistierende Antikörper entwickeln, beendet werden.

Nebenwirkungen, für die unter Behandlung mit Natalizumab eine um 0,5 % höhere Inzidenz gegenüber Placebo berichtet wurde, waren Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Überempfindlichkeit, Urticaria, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Übelkeit, Arthralgie, Rigor, Fieber und Abgeschlagenheit.

Nach Markteinführung wurden spontane schwere Nebenwirkungen in Form von Leberschädigungen berichtet. Diese können jederzeit während der Behandlung auftreten, sodass regelmäßige Kontrollen der Leberfunktion erfolgen müssen. Bei signifikanter Leberschädigung ist die Behandlung mit Natalizumab abzubrechen.

Weiterhin wurde über zwei Fälle berichtet, bei denen in zeitlichem Zusammenhang mit einer Natalizumab-Behandlung Melanome aufgetreten sind.

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

## Oseltamivir

(z. B. Tamiflu®)

Beschluss vom: 24.03.2003

In Kraft getreten am: 10.08.2003

BAnz. 2003, Nr. 147 vom 09.08.2003, S. 17 978

### Indikation

Oseltamivir wurde am 20.06.2002 durch die europäische Zulassungsbehörde für folgende Anwendungsgebiete zugelassen:

Therapie der Influenza bei Kindern ab einem Jahr und Erwachsenen mit influenzatypischen Symptomen, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt. Die Wirksamkeit konnte nur nachgewiesen werden, wenn die Behandlung innerhalb von zwei Tagen nach erstmaligem Auftreten der Symptome begonnen wurde.

Prophylaxe der Influenza

- Postexpositions-Prophylaxe bei Jugendlichen ab 13 Jahren und Erwachsenen nach Kontakt mit einem klinisch diagnostizierten Influenzafall, wenn das Influenzavirus in der Bevölkerung auftritt.
- Die angemessene Anwendung von Oseltamivir zur Prophylaxe einer Influenza sollte von Fall zu Fall auf Basis der Umstände und der Population, welche einen Schutz benötigen, beurteilt werden. Sie kann nur in Ausnahmesituationen wie zum Beispiel in Fällen einer Diskrepanz zwischen den zirkulierenden und den im Impfstoff enthaltenen Virusstämmen und einer pandemischen Situation als saisonale Prophylaxe bei Jugendlichen und Erwachsenen erwogen werden.

Oseltamivir ist kein Ersatz für eine Gripeschutzimpfung.

Die Behandlung erfolgt bei Erwachsenen mit 2 x täglich 75 mg Oseltamivir über fünf Tage. Bei Kindern liegt die empfohlene Dosis in Abhängigkeit vom Körpergewicht zwischen 30 und 75 mg 2 x täglich.

Zur Postexpositionsprophylaxe wird Oseltamivir 75 mg 1 x täglich über mindestens sieben Tage und zur Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung mit 75 mg Oseltamivir 1 x täglich über einen Zeitraum bis zu sechs Wochen dosiert.

Oseltamivir wird als Hartkapsel à 75 mg sowie als Pulver à 30 mg zur Herstellung einer Suspension mit der Konzentration von 12 mg/ml angeboten.

### Wirkungen

Oseltamivir ist ein pro-drug und wird nach oraler Einnahme rasch im Magen-Darm-Trakt resorbiert und überwiegend durch hepatische Esterasen in den aktiven Metaboliten Oseltamivircarboxylat umgewandelt. Dieser hemmt selektiv die Neuraminidasen von Influenzaviren. Neuraminidasen sind Glykoproteine, die auf der Oberfläche des Virions lokalisiert sind. Die enzymatische Aktivität der viralen Neuraminidasen ist entscheidend für die Freisetzung von neu gebildeten Viruspartikeln aus infizierten Zellen und damit für die weitere Verbreitung infektiöser Viren im Körper.

Die Elimination erfolgt zu über 90 % über den Urin.

## Wirksamkeit

Zum Beleg der Wirksamkeit sind vier wesentliche Studien zur Therapie und drei zur Prophylaxe durchgeführt worden. Die beiden Studien mit negativen Resultaten (bei Patienten mit chronischen kardialen und respiratorischen Erkrankungen sowie bei Kindern mit Asthma) zur Therapie sind zurzeit nicht publiziert.

### Therapiestudien

Einschlusskriterien der klinischen Studien bei Erwachsenen waren Fieber über 37,8°C, mindestens ein respiratorisches Symptom wie Husten, Schnupfen oder Halsschmerzen und mindestens ein systemisches Symptom wie Müdigkeit, Schüttelfrost/Schwitzen, Myalgie oder Kopfschmerzen. Bei Kindern war Einschlusskriterium ebenfalls Fieber  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  und entweder Husten oder Schnupfen.

Primäre Wirksamkeitsvariable war die mittlere Zeit bis zur Symptombefreiung über mindestens 24 Stunden.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren verkürzt die Behandlung mit Oseltamivir 75 mg 2 x täglich über einen Zeitraum von fünf Tagen die mediane Erkrankungsdauer um ungefähr einen Tag von 5,2 Tage auf 4,2 Tage, bei ansonsten gesunden Kindern um 1,5 Tage.

Die mediane Erkrankungsdauer wurde bei älteren Patienten (> 65 Jahre) und bei Patienten mit chronischen kardialen und/oder respiratorischen Erkrankungen nicht signifikant verkürzt. Auch bei asthmatischen Kindern wurde die mediane Dauer der Erkrankung nicht signifikant verkürzt.

Spezielle Studien zur Beurteilung der Verringerung des Risikos von Komplikationen der Influenza wurden nicht durchgeführt.

Die Wirksamkeit wurde im Wesentlichen belegt bei Patienten mit Influenza-A-Virus. Influenza B trat über alle Studien hinweg lediglich in 11 % der nachgewiesenen Grippefällen auf. Bei einer Analyse aller erwachsenen Patienten zeigte sich eine nicht signifikante Verkürzung der Erkrankung um 16 Stunden. Die größte Häufigkeit der Influenza B von 33 % wurde in einer einzigen Studie mit Kindern gefunden. Auch hier war die Zeit bis zu einer Symptombefreiung nicht statistisch signifikant verkürzt, sodass insgesamt der Effekt von Oseltamivir gegen Influenza B allenfalls als moderat bezeichnet werden kann.

### Prophylaxestudien

In den Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Oseltamivir bei der Prophylaxe wurde die primäre Zielvariable klinische und laborbestätigte Influenza durch den Virusnachweis beziehungsweise mindestens vierfachen Anstieg des Antikörpertiters sowie gleichzeitigem Vorliegen der auch bei der Behandlung auftretenden klinischen Symptomatik definiert, jedoch war die Körpertemperatur mit  $\geq 37,2^{\circ}\text{C}$  niedriger angesetzt.

Zur Postexpositionsprophylaxe müssen sieben Tage lang 16 Patienten mit 75 mg 1 x täglich behandelt werden, um eine Influenzaerkrankung zu verhindern. Zur allgemeinen Prophylaxe während einer Influenzaepidemie in der Bevölkerung müssen sechs Wochen lang 28 Patienten mit 75 mg 1 x täglich behandelt werden, um einen Grippefall zu vermeiden. Um das Gleiche bei älteren Einwohnern in Pflegeheimen zu erreichen, liegt die Zahl der zu behandelnden Patienten bei 25.

Eine Prophylaxe ist ohne verlässliche epidemiologische Daten nicht sinnvoll. Insgesamt ist die Anzahl der Patienten, die zur Prophylaxe behandelt werden müssen, um einen Therapieerfolg zu erzielen, hoch.

## ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Als Gegenanzeige gilt die Überempfindlichkeit gegen Oseltamivir oder andere Bestandteile des Arzneimittels. Bezüglich Schwangerschaft und Stillzeit gelten besondere Vorsichtsmaßnahmen.

Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Oseltamivir zur Therapie ist bei Kindern unter einem Jahr noch nicht gesichert, das Gleiche gilt für die Prophylaxe der Influenza bei Kindern unter 12 Jahren.

Eine Dosisanpassung ist sowohl bei der Prophylaxe als auch bei der Therapie bei einer Kreatininclearance zwischen  $> 10$  bis  $\leq 30$  ml/Minute notwendig. Bei einer Kreatininclearance  $\leq 10$  ml/Minute beziehungsweise Dialysepflichtigkeit wird die Therapie nicht empfohlen.

Ogbleich bedeutsame Wechselwirkungen um die renale tubuläre Sekretion mit anderen Arzneimitteln nicht beobachtet wurden, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Substanzen mit geringer therapeutischer Breite, zum Beispiel Chlorpropamid, Methotrexat, Phenylbutazon, Vorsicht geboten.

Die Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde bisher nicht ausreichend untersucht.

Die häufigsten Nebenwirkungen betreffen Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen. Todesfälle wurden bei den bisherigen Untersuchungen nicht beobachtet.

Bisher gibt es keine ausreichenden Daten, um das Risiko von Oseltamivir-Resistenzen bei klinischen Anwendungen zu beurteilen.

## ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Oseltamivir ist nur gegen Erkrankungen, die durch Influenzaviren verursacht werden, wirksam. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Oseltamivir bei durch andere Erreger als Influenzaviren hervorgerufenen Krankheiten wirksam ist. Die Wirksamkeit von Oseltamivir ist bei einer Behandlung 40 Stunden nach Auftreten der ersten Symptome nicht belegt.

Wegen der unspezifischen Symptomatik der Influenza ist es schwierig, sie von anderen respiratorischen Erkrankungen sicher zu unterscheiden. Aufgrund des klinischen Bildes wurde in den Studien die Diagnose in 60 bis 70 % der Fälle korrekt gestellt. Dies ist ein Szenario, welches mit der Anwendung in der Routine nicht vergleichbar ist. So ist davon auszugehen, dass in der Routinepraxis die Diagnose weitaus seltener sichergestellt wird, am schwierigsten ist die Diagnosestellung während der frühen und späten Phase von Influenzaepidemien. Informationen zur Influenza sind zum Beispiel beim Robert-Koch-Institut im Internet unter [www.rki.de](http://www.rki.de) abrufbar.

In den meisten Fällen ist die Influenza eine selbstlimitierende Erkrankung. Insofern sind unterstützende und symptomatische Therapien ausreichend. Bis heute ist nicht belegt, dass Oseltamivir die Komplikationen der Influenza, beziehungsweise Krankenhausbehandlungsbedürftigkeit, mindern oder den Tod verhindern kann.

Anders als die Impfung ist die Wirksamkeit von Oseltamivir in Hochrisikogruppen noch nicht ausreichend gesichert und auch ein Nutzen bei asthmatischen Kindern bisher nicht überzeugend gelungen. Das Gleiche gilt für immunsupprimierte Patienten.

Der Einsatz von Oseltamivir ersetzt nicht die Impfung und ist in der Regel nicht wirtschaftlich. Er ist lediglich angezeigt, wenn eine Impfung nicht möglich oder nicht effektiv ist, wie zum Beispiel bei einer rasch auftretenden Pandemie beziehungsweise einem Antigendrift. Insofern sind Neuramidasehemmer wie Oseltamivir auf der Basis des bisher verfügbaren Wissens nicht von wesentlicher Bedeutung bei einer typischen Influenzasaison.

Kreuzresistenz wurde mit Zanamivir-resistenten Influenzmutanten und Oseltamivir-resistenten Influenzmutanten in vitro beobachtet. Zurzeit liegen noch keine hinreichenden Informationen vor, um das Risiko der Entstehung einer Oseltamivir-Resistenz und Kreuzresistenz in der klinischen Praxis zu beurteilen.

Bisher ist die Sicherheit und Wirksamkeit bei wiederholten Behandlungen nicht etabliert.

**Kosten**

Zur Behandlung der Influenza ist neben Oseltamivir als weiterer Neuraminidaseinhibitor Zanamivir zugelassen. Amantadin ist für die gleiche Indikation im Markt und wirkt über die Hemmung des Matrix-(M2-) Ionenkanalproteins. Die Wirksamkeit von Amantadin und Zanamivir in der Behandlung der Influenza ist ebenfalls als mäßig einzustufen: Die Dauer der Symptomatik wird um ein bis zwei Tage verkürzt. Auch hier muss die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach Auftreten der Symptome begonnen werden. Direkt vergleichende Studien fehlen.

**Tabelle1: Zugelassene Behandlungsoptionen der Influenza**

	<b>Oseltamivir</b>	<b>Zanamivir</b>	<b>Amantadin</b>
<b>Zulassung</b>	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren	Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr
<b>Wirkmechanismus</b>	Neuraminidaseinhibitor	Neuraminidaseinhibitor	Blockiert die virale M2-Proteinaktivität
<b>Hemmung von Influenzavirus</b>	A & B	A & B	Nur A
<b>Dosierung</b>	75 mg über 5 Tage 2 x täglich (variiert in Abhängigkeit von Körpergewicht und Nierenfunktion)	10 mg über 5 Tage 2 x täglich	100 mg oder 10 ml über 5 Tage 2 x täglich (variiert in Abhängigkeit von Körpergewicht und Nierenfunktion)
<b>Applikationsweg</b>	oral (Kapseln oder Suspension)	inhalativ	oral (Kapsel oder Sirup)
<b>Wichtige Nebenwirkungen</b>	gastrointestinale Symptome	keine arzneimittelbezogenen - Bronchospasmus bei Patienten mit COPD bei der Inhalation	ZNS & gastrointestinale Symptome
<b>Virale Resistenz</b>	möglich	möglich	dokumentierte, sich rasch entwickelnde Resistenz
<b>Kosten pro Behandlungsfall in Euro</b>	34,70	29,74	Tabl.: 7,15 - 13,10 Saft: 13,15 - 26,30

**Tabelle 2: Zugelassene Prophylaxeoptionen der Influenza**

<b>Arzneimittel</b>	<b>Kosten in Euro pro Patient</b>
<b>Impfstoffe</b>	10,31 - 14,13
<b>Oseltamivir 75 mg/Tag bis zu 6 Wochen</b>	173,50 bei 6-wöchiger Anwendung

## Omalizumab

(z.B. Xolair®)

Beschluss vom: 11. November 2010  
In Kraft getreten am: 23. Februar 2011  
BAnz. 2011, Nr. 29 vom 22.02.2011, S. 723

### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Omalizumab ist zugelassen als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei:

#### 1. Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren)

- mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
- die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und
- sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %) haben
- als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten.
- Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

#### 2. Kindern (6 bis < 12 Jahre)

- mit schwerem persistierendem allergischem Asthma,
- die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen
- als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthmaexazerbationen hatten.
- Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann.

Es gibt nur begrenzt Erfahrungen mit der Selbstverabreichung von Omalizumab. Daher ist die Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal vorgesehen.

### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Die Verordnung von Omalizumab ist als Zusatztherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und erwachsenen Patienten nur wirtschaftlich, die kumulativ folgende Voraussetzungen erfüllen:

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- reduzierte Lungenfunktion (FEV1 < 80 %),
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,

- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen  $\geq 76$  und  $\leq 1500$  I.E./ml vor Beginn der Behandlung,
- häufige dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen,
- trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend  $> 1000 \mu\text{g}$  pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
  - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte schwere Asthmaexazerbationen, die mit systemischen Kortikosteroiden behandelt wurden, oder
  - eine Exazerbation, die systemische Kortikosteroidgabe notwendig machte und zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung führte, auf.
- Das Körpergewicht liegt innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also  $\geq 20$  kg und  $\leq 150$  kg.
- Nichtraucher

Die Verordnung von Omalizumab ist als Zusatztherapie bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren nur wirtschaftlich, die kumulativ folgende Voraussetzungen erfüllen:

- schweres persistierendes allergisches Asthma,
- positiver Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes und vom Patienten nicht vermeidbares Aeroallergen,
- das Asthma ist IgE-vermittelt mit IgE-Werten zwischen  $\geq 200$  und  $\leq 1300$  I.E./ml vor Beginn der Behandlung,
- häufig dokumentierte Symptome während des Tages oder nächtliches Erwachen,
- trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden (entsprechend  $> 400 \mu\text{g}$  pro Tag Beclometason oder Äquivalent) und mindestens einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten als Kontroller traten
  - in den letzten 12 Monaten mindestens zwei unabhängige, dokumentierte Asthmaexazerbationen oder
  - in den letzten 24 Monaten drei Exazerbationen, davon eine in den letzten 12 Monaten oder
  - eine Exazerbation, die zur Krankenhausaufnahme bzw. Notfallbehandlung in den letzten 12 Monaten führte, auf.
- Das Körpergewicht liegt zwischen 20 kg und 150 kg und innerhalb der Grenzen der Dosierungstabelle also  $\geq 20$  kg und  $\leq 150$  kg.

Die Dosierung erfolgt in Abhängigkeit vom Körpergewicht und dem Basis IgE-Spiegel. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 600 mg Omalizumab alle zwei Wochen oder 300 mg alle vier Wochen, eine Überschreitung ist unwirtschaftlich.

Die Behandlung mit Omalizumab sollte nur durch einen Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und der Behandlung von schwerem persistierendem Asthma begonnen werden.

Die Entscheidung zur Weiterbehandlung mit Omalizumab sollte auf einer merklichen Verbesserung der allgemeinen Asthmakontrolle basieren. Als ausreichende Verbesserung ist beispielsweise ein selteneres nächtliches Erwachen oder eine Verbesserung der Symptome über den Tag, die mit Wiederaufnahme von Tätigkeiten im Alltag einhergeht, oder eine Reduktion der Notfallmedikation anzusehen. Dies ist durch das sorgfältige Führen geeigneter Tagebücher durch den Patienten zu dokumentieren.

Die weitere Behandlungsnotwendigkeit sollte spätestens 16 Wochen nach Beginn der Therapie mit Omalizumab durch den Arzt überprüft werden.

Sollte eine Dosisreduktion des inhalativen Kortikosteroids auf eine mittlere bis niedrige Dosis möglich sein, ohne dass Exazerbationen auftreten, ist die Therapiestrategie zu überdenken, spätestens jedoch alle 12 Monate.

Omalizumab ist nicht angezeigt für die Behandlung von akuten Asthmaexazerbationen, akuten Bronchospasmen oder eines Status asthmaticus.

Omalizumab wurde nicht untersucht bei Patienten mit Hyperimmunglobulin-E-Syndrom oder allergischer bronchopulmonärer Aspergillose oder zur Vorbeugung von anaphylaktischen Reaktionen, einschließlich durch Nahrungsmittelallergien ausgelöster Anaphylaxien.

Ein im Juni 2000 gestellter Antrag auf Zulassung für die Behandlung der saisonalen allergischen Rhinitis ist aufgrund der negativen Bewertung durch die europäische Zulassungsbehörde vom Hersteller zurückgezogen worden. In diesem Anwendungsgebiet ist ein Off-Label-Use grundsätzlich durch die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ausgeschlossen.

Die einzige doppelblind randomisierte Studie für die zugelassene Indikation im Jugend- und Erwachsenenalter ergab keine statistisch signifikante Überlegenheit für den primären Endpunkt der Asthmaexazerbationsrate. Nicht alle Patienten erhielten einen zusätzlichen Controller, wie es nach aktuellen Versorgungsleitlinien gefordert wird. Die Ergebnisse der Studien, die auch Patienten mit mittelschwerem Asthma aufnahmen, sind widersprüchlich in Hinsicht auf die Rate der Asthmaexazerbationen. Der generelle Nutzen des Arzneimittels muss deswegen hinterfragt werden.

Nur 40 % der in die Hauptstudie aufgenommenen Kinder hatten eine der Zulassung entsprechende Indikation für die Therapie mit Omalizumab. Der primäre Endpunkt, Rate der Exazerbationen, wurde erreicht, allerdings findet sich für eine Vielzahl von weiteren vom primären Endpunkt klinisch differierend definierten sekundären Zielgrößen, die auch als klinisch relevant einzuschätzen sind, keine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo, so dass die Ergebnisse hinsichtlich der tatsächlichen klinischen Überlegenheit und Relevanz hinterfragt werden können.

Darüber hinaus wurde bei Jugendlichen und Erwachsenen eine erhöhte Inzidenz von Malignomen beobachtet, so dass Vigilanzuntersuchungen behördlicherseits etabliert wurden.

## **Kosten**

Die geeignete Dosierung und Behandlungsfrequenz von Omalizumab wird anhand des vor Behandlungsbeginn gemessenen IgE-Basiswertes (I.E./ml) und des Körpergewichts (kg) bestimmt. Zur Dosisfestlegung ist es erforderlich, vor der ersten Anwendung den IgE-Wert des Patienten mit einem handelsüblichen Gesamt-Serum-IgE-Test zu bestimmen. Ausgehend von diesen Messungen können pro Verabreichung 75 bis 600 mg Omalizumab benötigt werden.

Zugelassen sind Ampullen mit 75 mg und 150 mg, allerdings ist zurzeit nur die 150-mg-Ampulle im deutschen Markt.

Damit entstehen je nach Dosierintervall (alle zwei beziehungsweise vier Wochen) Jahrestherapiekosten zwischen rund 6.200 € und 50.200 €.

### Injektion alle 4 Wochen (13 Injektionen pro Jahr)

IgE Basiswert	Körpergewicht	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 30 – 100 I.E./ml	> 20 - 90 kg	482,26 €	6.269,43 €
	> 90 - 150 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 100 – 200 I.E./ml	> 20 - 40 kg	482,26 €	6.269,43 €
	> 40 - 90 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 200 - 300 I.E./ml	> 20 - 30 kg	482,26 €	6.269,43 €
	> 30 - 60 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 300 - 400 I.E./ml	> 20 - 40 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 400 - 500 I.E./ml	> 20 - 30 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 500 - 600 I.E./ml	> 20 - 30 kg	964,53 €	12.538,86 €
> 600 - 700 I.E./ml	> 20 - 25 kg	964,53 €	12.538,86 €

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen  
Stand Lauer-Taxe 15. Januar 2011

### Injektion alle 2 Wochen (26 Injektionen pro Jahr)

IgE Basiswert	Körpergewicht (kg)	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 100 - 200 I.E./ml	> 90 – 150 kg	964,53 €	25.077,73 €
> 200 - 300 I.E./ml	> 60 – 125 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 125 – 150 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
> 300 - 400 I.E./ml	> 40 – 90 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 90 – 125 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 125 – 150 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 400 - 500 I.E./ml	> 30 – 70 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 70 – 90 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 90 – 150 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 500 - 600 I.E./ml	> 30 – 60 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 60 – 90 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 90 – 125 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 600 - 700 I.E./ml	> 25 – 50 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 50 – 80 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 80 – 90 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 700 - 800 I.E./ml	> 20 – 40 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 40 – 70 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 70 – 90 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 800 - 900 I.E./ml	> 20 – 40 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 40 – 60 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 60 – 80 kg	1.929,06 €	50.155,46 €

IgE Basiswert	Körpergewicht (kg)	Kosten pro Behandlung*	Jahrestherapie-Kosten*
> 900 - 1000 I.E./ml	> 20 – 30 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 30 – 50 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 50 – 70 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 1000 - 1100 I.E./ml	> 20 – 30 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 30 – 50 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 50 – 60 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 1100 - 1200 I.E./ml	> 20 – 30 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 30 – 40 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 40 – 60 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 1200 - 1300 I.E./ml	> 20 – 25 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 25 – 40 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 40 – 50 kg	1.929,06 €	50.155,46 €
> 1300 - 1500 I.E./ml	> 20 – 25 kg	964,53 €	25.077,73 €
	> 25 – 30 kg	1.446,79 €	37.616,59 €
	> 30 – 50 kg	1.929,06 €	50.155,46 €

\* Berechnungsgrundlage N2 10 Durchstechflaschen  
Stand Lauer-Taxe 15. Januar 2011

#### ☒ Wirkungen

Omalizumab ist ein rekombinanter, aus DNA abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der selektiv an das menschliche Immunglobulin E (IgE) bindet. Es handelt sich um einen IgG1<sub>kappa</sub>-Antikörper mit einem humanen Grundgerüst, dessen komplementaritätsbestimmende Regionen muriner Herkunft sind und an IgE binden. Omalizumab bindet an IgE und verhindert somit die Bindung von IgE an den hochaffinen FcεRI-Rezeptor, wodurch die Menge an freiem IgE reduziert wird, das zum Auslösen der allergischen Kaskade verfügbar ist. In klinischen Studien wurde der Serumspiegel an freiem IgE dosisabhängig innerhalb einer Stunde nach der ersten Dosis reduziert. Ein Jahr nach Absetzen von Omalizumab kehrten die IgE-Spiegel zu den Werten vor der Behandlung zurück, wobei nach dem Auswaschen des Arzneimittels kein Rebound beobachtet wurde.

#### ☒ Wirksamkeit

##### Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Omalizumab wurde in nur einer doppelblinden placebokontrollierten Studie über 28 Wochen in der Zielpopulation für die Zulassung geprüft. Eingeschlossen wurden 419 Patienten mit allergischem Asthma im Alter von 12 bis 79 Jahren. Die Patienten hatten eine reduzierte Lungenfunktion (FEV1 40 bis 80 % des Referenzwertes) und wiesen trotz einer Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten eine schlechte Kontrolle der Asthma-Symptome auf. Die Patienten hatten im letzten Jahr trotz einer kontinuierlichen Behandlung mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden (> 1.000 Mikrogramm Beclometasondipropionat oder Äquivalent) und einem lang wirkenden inhalativen Beta-2-Agonisten mehrere Asthmaexazerbationen erfahren, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig machten oder wurden wegen einer schweren Asthmaexazerbation hospitalisiert oder waren in einer Notfallambulanz.

Zusätzliche Therapien mit oralen Kortikoiden, Theophyllin und Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten waren erlaubt (je 22 %, 27 % und 35 % der Patienten).

Den primären Endpunkt stellte die Rate der Asthmaexazerbationen dar, bei denen eine Akutbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden nötig war. Omalizumab reduzierte die Rate der Asthmaexazerbationen gegenüber Placebo, sie lag bei 0,74 unter Omalizumab und 0,92 unter Placebo. Das Ergebnis war für den primären Endpunkt der Studie statistisch nicht signifikant ( $p = 0,153$ ). Eine nicht geplante Post-hoc-Adjustierung an die Exazerbationsrate vor der Behandlung, die in methodischer Hinsicht kritisch zu sehen ist, führt zu signifikanten Ergebnissen.

Weitere Auswertungen sekundärer Endpunkte zeigten statistische Signifikanz ( $p < 0,05$ ) zugunsten von Omalizumab für schwere Exazerbationen (bei denen die Lungenfunktion des Patienten auf weniger als 60 % des persönlichen Bestwertes reduziert war und systemische Kortikosteroide benötigt wurden) und asthmabedingtes Aufsuchen einer Notfallambulanz (einschließlich Hospitalisierungen, Notfallambulanz und nicht geplante Arztbesuche) sowie für Verbesserungen der ärztlichen Gesamtbewertung der Wirksamkeit der Behandlung, der Asthmasymptome und Parameter der Lungenfunktion. Die Lebensqualität bezüglich Asthma (AQL) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung unter Omalizumab im Vergleich zu vor der Behandlung. Allerdings ist die klinische Relevanz der durchschnittlichen Behandlungsdifferenz von 0,35 Punkten fraglich, da erst eine Differenz von 0,5 Punkten als klinisch bedeutsam betrachtet wird. Die Notfallmedikation war statistisch nicht signifikant reduziert unter Omalizumab.

In einer Subgruppenanalyse bei Patienten mit einem IgE-Gesamtwert  $\geq 76$  I.E./ml vor der Behandlung war ein klinisch relevanter Nutzen von Omalizumab wahrscheinlicher.

In vier weiteren großen placebokontrollierten unterstützenden Studien wurde die Wirksamkeit von Omalizumab bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem persistierendem Asthma untersucht. Die Rate der Asthmaexazerbationen war in der Hälfte der Studien nicht signifikant verbessert unter Omalizumab und in den anderen beiden Untersuchungen signifikant niedriger als unter Placebo. Das Gleiche gilt für die Rate schwerer Asthmaexazerbationen.

Studie	Rate der Asthmaexazerbationen			Ratio (95% CI)	p-Wert
	Omalizumab	Placebo	Treatment difference		
Vignola 2004 (N=405)	0.454	0.670	0.216	0.678 (0.432, 1.062)	0.090
Busse 2001 (N=525)	0.468	0.842	0.373	0.556 (0.409, 0.756)	< 0.001
Soler 2001 (N=546)	0.376	0.898	0.522	0.419 (0.309, 0.568)	< 0.001
Holgate 2004 (N=339)	0.878	1.266	0.388	0.694 (0.432, 1.114)	0.130

(In Anlehnung an den Bericht der europäischen Zulassungsbehörde, Tabelle 20/34 der wissenschaftlichen Bewertung)

#### Kinder im Alter von 6 bis 12 Jahren

Die grundlegenden Daten für die Sicherheit und Wirksamkeit von Omalizumab in der Altersgruppe von 6 bis 12 Jahren stammen aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie. Eine weitere Studie in dieser Altersgruppe

über eine siebenmonatige doppelverblindete Phase mit fünfmonatiger offener Verlängerung wird von den Zulassungsbehörden als „unterstützend“ betrachtet.

627 Kinder mit mittelschwerem bis schwerem Asthma, die nicht ausreichend auf eine mittlere Dosis von Fluticason  $\geq 200 \mu\text{g/d}$  einstellbar waren, erhielten nach 2:1 Randomisierung Omalizumab (421) oder Placebo (192). Die Beobachtungsphasen bestanden aus einer Periode von 24 Wochen mit stabiler Dosis des inhalativen Kortikosteroids (ICS) und einer sich daran anschließenden Phase über 28 Wochen, in der die Kortisondosis schrittweise reduziert wurde. Der primäre Studienendpunkt waren Exazerbationen in der Phase der stabilen ICS-Dosis, definiert als Verschlechterung der Asthma-Symptomatik, so dass die ICS-Dosis mindestens drei Tage verdoppelt wurde und / oder systemische Kortikosteroide notwendig waren. Die Rate der Exazerbationen betrug im Mittel 0,45 unter Omalizumab und 0,64 unter Placebo; Differenz 0,19, RR 0,69, 95 % CI 0,53 - 0,90;  $p = 0,007$ . Die sekundären Endpunkte Rate der nächtlichen Asthmasymptomatik, der Gebrauch von Beta-Agonisten, Lungenfunktionsparameter ( $\text{FEV}_1$ ) und die Lebensqualität gemessen mit PAQLQ (Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire) unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde lehnte die Zulassung bei dieser Datenlage ab. Die Studie würde die Anwendung bei Kindern im Alter zwischen 6 und 12 Jahren vor dem Hintergrund des Risikos von Anaphylaxien und der Entwicklung von Malignomen, die bei älteren Patienten bekannt sind, nicht stützen. Die Kinderstudien waren auch nicht geeignet diese Bedenken auszuräumen, da Patienten mit Anaphylaxie und Malignomen ausgeschlossen waren, die Expositionsdauer zu kurz und die Anzahl der Patienten zu klein waren. Die Food and Drug Administration (FDA) kennt auch keine Begründung, warum erwartet werden könnte, dass die jüngeren pädiatrischen Patienten ein geringeres Risiko der Anaphylaxie und Malignität haben sollten als Jugendliche und Erwachsene. Unter klinischen Aspekten ergibt sich aus den Daten bei der FDA, dass ein Patient 2,34 Jahre behandelt werden muss, um eine Exazerbation zu verhindern, die eine Verdopplung der ICS-Dosis und / oder eine Intervention mit systemischen Kortikosteroiden über mindestens drei Tage verursacht hätte.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency - EMA stützt die Zulassung unter anderem auf eine prädefinierte Subgruppenanalyse derselben Studie von Kindern, die  $\geq 500 \text{ mcg/d}$  Fluticason oder Äquivalent erhielten sowie LABA. Die Subgruppe bestand aus 235 Patienten von 570 Kindern. In dieser seien die Ergebnisse denen der Erwachsenen mit schwerem Asthma vergleichbar.

Bei Kindern konnte laut EMA bei initialen IgE-Spiegeln  $< 200 \text{ I.E./ml}$  kein „Benefit“ nachgewiesen werden.

Untersuchungen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln, die bei diesem Schweregrad des Asthmas empfohlen werden, wie zum Beispiel Theophylline, fehlen für alle zugelassenen Altersgruppen.

#### Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Omalizumab ist bei Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Während der Schwangerschaft darf Omalizumab nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Unter der Therapie soll nicht gestillt werden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle einschließlich Schmerzen, Schwellungen, Erythem und Pruritus sowie Kopfschmerzen.

Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat im Februar und erneut im Juli 2007 über die Frequenz anaphylaktischer Reaktionen informiert. Sie schätzt sie auf mindestens 0,2 %

der behandelten Patienten, 15 % davon benötigen eine Krankenhausbehandlung. 59 % der Reaktionen treten innerhalb der ersten zwei Stunden nach Gabe von Omalizumab auf, 27 % bis zu 24 Stunden danach. Anaphylaxie trat sowohl nach der erstmaligen Injektion auf (39 % der Fälle) als auch nach wiederholter Gabe, 19 % nach der zweiten Dosis, 10 % nach der dritten, in einem Fall erst nach der neununddreißigsten Gabe. In einigen Fällen traten anaphylaktische Reaktionen auch noch nach einer Behandlungsdauer von über zwei Jahren auf. Bei 23 Patienten erfolgte nach anaphylaktischer Reaktion eine Omalizumab-Reexposition, 18 entwickelten erneut anaphylaktische Symptome. Vier Patienten, bei denen eine Urtikaria unter Omalizumab auftrat, erlitten eine Anaphylaxie bei einer Reexposition zu Omalizumab.

Daher sollten Arzneimittel für die Behandlung einer anaphylaktischen Reaktion zum sofortigen Einsatz nach der Verabreichung von Omalizumab vorhanden sein.

Selten wurden bei Patienten, die mit humanisierten monoklonalen Antikörpern wie Omalizumab behandelt wurden, Serumkrankheit und serumkrankheitähnliche Reaktionen, die verzögerte allergische Typ-III-Reaktionen sind, festgestellt. Patienten sollen angehalten werden, sämtliche vermutete Symptome zu melden.

Patienten mit schwerem allergischem Asthma können selten ein systemisches hypereosinophiles Syndrom oder eine allergische eosinophile granulomatöse Vaskulitis (Churg-Strauss-Syndrom) aufweisen, die beide üblicherweise mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

In seltenen Fällen können Patienten, die mit einem Mittel gegen Asthma einschließlich Omalizumab behandelt werden, eine systemische Eosinophilie oder Vaskulitis aufweisen oder entwickeln. Diese Ereignisse sind häufig mit der Reduktion einer oralen Kortikosteroid-Therapie vergesellschaftet.

Das Absetzen von Omalizumab sollte bei allen schwerwiegenden Fällen der oben erwähnten Erkrankungen des Immunsystems in Erwägung gezogen werden.

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Omalizumab bei Patienten über 65 Jahren vor, jedoch gibt es keine Hinweise, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung erforderlich ist als bei jüngeren erwachsenen Patienten.

Bei Kindern unter 6 Jahren wird die Anwendung nicht empfohlen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Die Therapie mit Omalizumab wurde bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, immunkomplexvermittelten Erkrankungen sowie mit vorgeschädigter Niere oder Leber nicht untersucht. Bei der Verabreichung an diese Patienten ist Vorsicht geboten. Da in der 150-mg-Dosis 108 mg Saccharose enthalten sind, gilt das Gleiche für Patienten mit Diabetes mellitus, Glukose-Galaktose-Malabsorptionssyndrom, Fruktoseintoleranz oder Saccharase-Isomaltase-Mangel.

In einer placebokontrollierten Studie an Patienten mit hohem Risiko für eine Wurminfektion zeigte sich ein geringer Anstieg der Infektionsrate unter Omalizumab, obgleich der Verlauf, die Schwere und das Ansprechen auf die Behandlung der Infektion unverändert waren. Bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Wurminfektion kann jedoch Vorsicht geboten sein, insbesondere bei Reisen in Gebiete mit endemischen Wurminfektionen. Wenn Patienten nicht auf die empfohlene Antiwurmbehandlung ansprechen, sollte ein Absetzen der Behandlung mit Omalizumab erwogen werden.

In den klinischen Studien mit Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren trat ein numerisches Ungleichgewicht an Krebsfällen in der mit Omalizumab behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe auf: 25 Krebsfälle (0,5 %) unter 5.015 mit Omalizumab

behandelten Patienten gegenüber 5 Krebsfällen (0,18 %) unter 2.854 Patienten in der Kontrollgruppe. Die Verschiedenheit der beobachteten Krebsarten, die relativ kurze Expositionsdauer und die klinischen Ausprägungen der einzelnen Fälle machen einen kausalen Zusammenhang gemäß Fachinformation des Herstellers unwahrscheinlich.

In den klinischen Studien hatten wenige Patienten Blutplättchenzahlen unterhalb des Normalbereiches. Keine dieser Änderungen war mit dem Auftreten von Blutungen oder einem Abfall des Hämoglobins verbunden.

Es ergab sich bei Menschen kein Muster einer anhaltenden Verringerung der Plättchenzahlen, wie dies bei Primaten beobachtet wurde.

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*

## Palivizumab

(z.B. Synagis™)

Beschluss vom: 19.06.2008

In Kraft getreten am: 28.11.2008

BAnz. 2008, Nr. 181 vom 27.11.2008, S. 4 260

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Saison für Infektionen mit dem Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) beginnt typischerweise im November und hält bis April an. Eine wirksame kausale Behandlung der RSV-Infektion existiert nicht. Die RSV-Infektion ist häufig. Es wird geschätzt, dass 50 % bis 70 % aller Kinder im 1. Lebensjahr die Infektion durchmachen. In Europa sind 60 % bis 90 % der Krankenhausbehandlungen von Kindern wegen einer Bronchiolitis Folge einer RS-Virus Infektion. Die dokumentierte Letalität von RSV-Erkrankungen im Kindesalter in Deutschland ist, bezogen auf die Häufigkeit der RSV-Infektion, die bis zum 2. Lebensjahr praktisch jedes Kind betrifft, als relativ gering anzusehen. Sie liegt unter heutigen intensivmedizinischen Bedingungen bei etwa 1 % der Risikopatienten.

Zu den Risikogruppen für schwere Verlaufsformen zählen Frühgeborene sowie Kinder mit vorgeschädigter Lunge und/oder Herzfehler sowie immunsupprimierte Patienten. Die deutsche Leitlinie nennt darüber hinaus weitere, in Kohortenstudien identifizierte Risikofaktoren, wie schwere neurologische Erkrankung, Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Schulalter, Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember sowie männliches Geschlecht.

Bislang ist kein Impfstoff zur aktiven Immunisierung verfügbar. Zur passiven Immunisierung - zur Prophylaxe der RSV-Infektion - und nicht zur Therapie ist Palivizumab angezeigt. Es reduziert nach heutiger Kenntnis lediglich die Hospitalisierungsraten und nicht die Mortalität. Weder die Häufigkeit noch Dauer einer erforderlichen intensivmedizinischen Therapie oder künstlichen Beatmung werden durch Gabe von Palivizumab vermindert. In welchem Maße die überwiegend im Ausland gewonnenen Daten zur Krankenhausaufnahme auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind, ist nicht untersucht.

Die Kosten-Nutzen-Bewertungen basieren zurzeit nicht auf validen Untersuchungen in Deutschland, sondern wurden bisher unter Zuhilfenahme der Zulassungsstudien kalkuliert.

Bei vielen Kindern, die unter die zugelassenen Indikationen fallen, ist anzunehmen, dass das Risiko für schwerwiegende Erkrankungsverläufe mit Krankenhausaufnahme gering ist und damit vermutlich auch der potenzielle Nutzen der Gabe von Palivizumab.

Entsprechend sind die Empfehlungen in internationalen Leitlinien und ökonomischen Bewertungen heterogen (Dunfield 2007).

Der Einsatz von Palivizumab erscheint, wie unter anderem in der Leitlinie der deutschen Fachgesellschaften beschrieben, nur unter Einschränkung des Einsatzes gegenüber der Zulassung auf Kinder mit höherem Risiko für schwere Infektionsverläufe wirtschaftlich bei:

Kindern mit hohem Risiko im Alter von  $\leq 24$  Lebensmonaten zum Beginn der RSV-Saison,

- die wegen bronchopulmonaler Dysplasie begleitende therapeutische Maßnahmen innerhalb der letzten bis wenigstens sechs Monate vor Beginn der RSV-Saison benötigten. Diese Maßnahmen beinhalteten zusätzlichen Sauerstoff, Steroide, Bronchodilatoren oder Diuretika
- mit hämodynamisch relevanten Herzfehlern (zum Beispiel relevante Links-Rechts- und Rechts-Links-Shunt-Vitien und Patienten mit pulmonaler Hypertonie oder pulmonalvenöser Stauung).

Darüber hinaus erscheint die Gabe unter wirtschaftlichen Aspekten noch vertretbar bei:

Kindern im Alter von  $\leq 6$  Monaten bei Beginn der RSV-Saison,

- die als Frühgeborene bis zur vollendeten 28. Schwangerschaftswoche (28 (+6) Schwangerschaftswochen) geboren wurden
- die als Frühgeborene ab der 29. bis zur vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (35 (+6) Schwangerschaftswoche) geboren wurden, nur nach individueller Abwägung weiterer Risikofaktoren, die für schwere Verläufe der RSV-Infektion disponieren. Zu fordern sind mindestens zwei Risikofaktoren wie z. B. schwere neurologische Erkrankung, Vorhandensein von Geschwistern im Kindergarten- oder Schulalter, Entlassung aus der Neonatologie zwischen Oktober und Dezember.

Zusätzliche nichtmedikamentöse Maßnahmen sind Rauchverbot in der Umgebung von Hochrisikokindern, Stillen, infektionshygienische Allgemeinmaßnahmen zur Vermeidung der RSV-Exposition wie regelmäßiges Händewaschen und das Meiden von Personenansammlungen sowie Kinderkrippen.

Es fehlen valide Erkenntnisse bei Kindern unter Immunsuppression beziehungsweise bei Kindern mit Immundefekten.

Das Medikament ist für Erwachsene nicht zugelassen.

Gemäß Fachinformation ist der Nutzen für mehr als fünf Dosen ebenso wenig belegt wie für die Prophylaxe in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauf folgenden Saison.

**☒ Kosten**

Die übliche Dosierung beträgt 15 mg/kg Körpergewicht intramuskulär, vorzugsweise in die anterolaterale Seite des Oberschenkels. Injektionsvolumen von mehr als 1 ml sollten als geteilte Dosen verabreicht werden.

Gewicht des Kindes	Dosis 15 mg/kg KG	Kosten pro Gabe	Kosten pro Saison (5-malige Gabe)
bis 3,3 kg	50 mg	731,87 €	3.659,35 €
bis 6,6 kg	100 mg	1.250,92 €	6.254,60 €
bis 10 kg	150 mg	1.982,79 €	9.913,95 €
bis 13,3 kg	200 mg	2.501,84 €	12.509,20 €

Stand: 15.09.2008

**☒ Indikation**

Palivizumab ist in Deutschland zugelassen zur Prävention der durch das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV) hervorgerufenen schweren Erkrankungen der unteren Atemwege, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, bei Kindern mit hohem Risiko für RSV-Erkrankungen:

- Kinder, die in der 35. Schwangerschaftswoche oder früher geboren wurden und zu Beginn der RSV-Saison jünger als 6 Monate sind.

- Kinder unter 2 Jahren, die innerhalb der letzten 6 Monate wegen bronchopulmonaler Dysplasie behandelt wurden.
- Kinder unter 2 Jahren mit hämodynamisch signifikanten angeborenen Herzfehlern.

### ☒ Wirkungen

Palivizumab ist ein humanisiertes IgG und monoklonaler Antikörper, der das A-Epitop des Fusionsproteins des RS-Virus bindet. Der humanisierte monoklonale Antikörper setzt sich aus humanen (95 %) und murinen (5 %) Antikörpersequenzen zusammen. Er besitzt eine neutralisierende und fusionsinhibitorische Aktivität gegenüber den beiden RSV-Untertypen A und B.

### ☒ Wirksamkeit

Es sind zwei randomisierte, placebokontrollierte, verblindete Phase-III-Studien publiziert.

In der IMPact-Studie, einer placebokontrollierten Studie zur Prophylaxe der RSV-Erkrankung bei 1502 Kindern mit erhöhtem Infektionsrisiko (1002 Palivizumab; 500 Placebo) führten 5 monatliche Dosen von 15 mg Palivizumab/kg KG in 55% der Fälle ( $p \leq 0,001$ ) zu einer Reduzierung der RSV-bedingten Krankenhausaufnahmen. In der Placebogruppe betrug die RSV-Hospitalisierungsrate 10,6 % und in der Palivizumab-Gruppe 4,8 %. Auf der Basis dieser Daten beträgt die absolute Risikoreduzierung 5,8 %, woraus folgt, dass 17 Kinder behandelt werden müssen, um einer Krankenhausaufnahme vorzubeugen. Unter Berücksichtigung des Konfidenzintervalls liegt die Zahl zwischen 11 und 36 Kindern. Eingeschlossen waren sowohl Frühgeborene als auch Kinder mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD). Die Subgruppenanalyse ergab für die Hospitalisation folgende Ergebnisse:

Gruppe	Rate %		Absolute Risikoreduktion %	p-Wert
	Placebo	Palivizumab		
Alle Kinder	10,60	4,80	5,80	0,00004
Frühgeborene ohne BPD	8,10	1,80	6,30	<0,001
Kinder mit BPD	12,80	7,90	4,90	0,038

Die Schwere der RSV-Erkrankung bei hospitalisierten Kindern, bezogen auf den Aufenthalt (Tage) auf der Intensivstation pro 100 Kinder und Tage unter künstlicher Beatmung pro 100 Kinder, wurde durch die Prophylaxe mit Palivizumab nicht beeinflusst. Auch die Otitis media war in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig. Unter der Behandlung mit Palivizumab traten vier Todesfälle (0,4%) und unter Placebo fünf (1 %) auf. Kein Todesfall wurde mit Palivizumab in Verbindung gebracht.

In einer zweiten placebokontrollierten, verblindeten Studie (Feltas) mit 1287 Patienten im Alter von  $\leq 24$  Monaten mit hämodynamisch signifikanten, angeborenen Herzfehlern (639 Palivizumab; 648 Placebo) reduzierte eine monatliche Dosis von 15 mg/kg Palivizumab über 5 Monate die Inzidenz der RSV-bedingten Krankenhausaufnahme um 45 % ( $p = 0,003$ ), absolute Risikoreduktion 4,4 %, woraus folgt, dass 23 Kinder behandelt werden müssen, um einer Krankenhausaufnahme vorzubeugen. Die Gruppen waren hinsichtlich der zyanotischen und azyanotischen Patienten ausgeglichen. Die RSV-Hospitalisierungsrate lag bei 9,7 % in der Placebogruppe und 5,3 % in der Palivizumab-Gruppe. Sekundäre Endpunkte der Wirksamkeit zeigten signifikante Reduzierung in der Palivizumab-Gruppe verglichen mit Placebo hinsichtlich der Gesamtzahl der Tage eines RSV-bedingten Krankenhausaufenthalts.

aufenthaltes (56 % Reduzierung,  $p = 0,003$ ) und der Gesamtzahl der RSV-Tage mit einem erhöhten zusätzlichen Sauerstoffbedarf (73 % Reduzierung,  $p = 0,014$ ) pro 100 Kinder. Nicht signifikante Unterschiede wiesen sekundäre Outcome-Parameter wie RSV-bedingte Inzidenz und Tage auf der Intensivstation und Inzidenz und Tage der Beatmung auf. 48 Kinder verstarben in der Studie, 21 in der Palivizumab-Gruppe, 27 in der Placebogruppe.

Eine Reduktion der Mortalität wurde in beiden Studien nicht untersucht und ist von daher nicht belegt.

Der Nutzen einer über 5 Monate hinausgehenden Behandlung ist gemäß Fachinformation des Herstellers nicht gesichert.

Die Wirksamkeit von Palivizumab in einem zweiten Behandlungszyklus während einer darauf folgenden RSV-Saison wurde nicht formell in einer Studie mit dieser Zielsetzung untersucht. Auch ist ein denkbare Risiko bei zuvor behandelten Patienten, in der darauf folgenden Saison verstärkt an einer RSV-Infektion zu erkranken, nicht endgültig durch Studien ausgeschlossen.

#### Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Palivizumab ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder weitere Bestandteile des Arzneimittels oder gegen andere humanisierte Antikörper.

Über allergische Reaktionen, einschließlich sehr seltener Fälle von Anaphylaxie, nach der Verabreichung von Palivizumab wurde berichtet. Es sollten Medikamente zur sofortigen Behandlung von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, nach der Verabreichung von Palivizumab vorhanden sein.

Bei Patienten mit mäßig bis schweren akuten Infektionen oder fieberhaften Erkrankungen kann eine zeitlich verschobene Anwendung von Palivizumab gerechtfertigt sein. In den pädiatrischen Studien zur Prophylaxe traten sowohl in den Placebo- als auch in den Palivizumab-Gruppen vergleichbare Nebenwirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fieber, Reaktionen an der Injektionsstelle und Nervosität. Selten kam es zur Erhöhung der Transaminasen.

## Pimecrolimus

(z. B. Elidel ®)

Beschluss vom: 04.09.2003  
In Kraft getreten am: 07.01.2004  
BAnz. Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68

### ☒ Indikation

Pimecrolimus ist zugelassen bei Patienten ab 2 Jahren mit leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzems zur

- Kurzzeitbehandlung von Anzeichen und Symptomen
- intermittierenden Langzeitbehandlung, um das Auftreten von akuten Ekzemschüben zu verhindern.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zur vollständigen Abheilung und sollte dann abgesetzt werden. Nach Unterbrechung beziehungsweise bei Langzeittherapie sollte die Behandlung beim ersten Wiederauftreten der Symptome erneut begonnen werden, um das Auftreten weiterer Krankheitsschübe zu verhindern.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: mittelkettige Triglyceride, (Z)-Octadec-9-en-1-ol, Propylenglycol, Stearylalkohol, Cetylalkohol, Glycerolmono/dispeisefettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Benzylalkohol, Citronensäure, Natriumhydroxid und gereinigtes Wasser.

Pimecrolimus sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der topischen Behandlung des atopischen Ekzems haben.

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

Angesichts des fehlenden Nachweises einer Überlegenheit gegenüber schwach wirksamen topischen Steroiden und fehlender hinreichend aussagekräftiger placebokontrollierter Studien bei Erwachsenen ist die Anwendung nur wirtschaftlich bei leichtem bis mittelschwerem atopischen Ekzem

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen, dies gilt auch für den Einsatz als Second-Line-Behandlung.

Die bisherigen verblindeten, placebovergleichenden Studien gingen nicht über sechs Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung der unterschiedlichen Behandlungsoptionen, insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen, zurzeit nicht möglich ist.

Pimecrolimus ist mittelstark bis stark wirksamen Glukokortikoiden unterlegen. Ob es eine vergleichbare Wirksamkeit zu schwach wirksamen Kortikosteroiden hat, ist nicht belegt. Direkt vergleichende Untersuchungen zu schwach wirksamen Steroiden fehlen. Der Stellenwert der Behandlung mit Pimecrolimus, insbesondere im direktem Vergleich zum optimierten Einsatz von schwach wirksamen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar.

Ein kortisonsparender Effekt zu einem solchen Therapieregime ist nicht belegt.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Pimecrolimus ist nur zugelassen für Kinder ab 2 Jahren, bei jüngeren traten vermehrt Nebenwirkungen auf. Der Einsatz ist daher nicht vertretbar und somit unwirtschaftlich.

Kombinationsbehandlungen von Pimecrolimus

- mit systemischen oder wirkstoffhaltigen topischen Arzneimitteln sind nicht untersucht. Die Wirksamkeit ist nicht belegt und von daher ist der Einsatz unwirtschaftlich.
- mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt.

#### ☒ **Kosten**

Es werden die Preise der Festbeträge von topischen Glukokortikosteroiden angegeben. Innerhalb der einzelnen Festbetragsgruppen variieren die Preise jedoch um bis zu 50 %.

**Preisvergleich (Preise in €)**

Menge in Gramm	Pimecrolimus Creme 1 %	topische Glukokortikosteroide schwach	Tacrolimus Creme	
			0,03 %	0,1 %
15	26,66	4,91		
30	49,32	8,25	49,32	53,93
60		13,89	91,49	102,90
100	155,02	20,39		

#### ☒ **Wirkungen**

Pimecrolimus ist ein lipophiles Macrolacatam-Derivat von Ascomycin mit antiinflammatorischen Eigenschaften. Es ist ein zellselektiver Inhibitor der Produktion und Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen. Pimecrolimus bindet mit hoher Affinität an Macrophilin-12 und inhibiert die kalziumabhängige Phosphatase Calcineurin. Als Folge wird die Synthese von inflammatorischen Zytokinen in T-Zellen blockiert. Es wurde eine Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Zytokinen aus Mastzellen nach Stimulation in vitro beobachtet. Pimecrolimus zeigt im Tiermodell an entzündeter Haut hohe antiinflammatorische Aktivität nach topischer und systemischer Anwendung. Es beeinflusst nicht die Langerhans-Zellen in der Haut von Mäusen.

Der Wirkmechanismus von Pimecrolimus ist nicht vollständig geklärt. Die klinische Bedeutung der beschriebenen Mechanismen für die Behandlung des atopischen Ekzems ist nicht bekannt.

#### ☒ **Wirksamkeit**

Es wurden drei placebokontrollierte Hauptstudien zum Beleg der Wirksamkeit durchgeführt, die alle über sechs Wochen eine Doppelblindphase enthielten und eine sich anschließende 20-wöchige Phase, in der offen behandelt wurde. Endpunkt aller drei Studien war die Gesamtbewertung durch den Prüfarzt (IGA = Investigator Global Assessment) nach sechs Wochen. In allen Studien wurde Pimecrolimus 1 % zweimal täglich gegen die Cremegrundlage getestet. Es erfolgte jeweils eine 2:1-Randomisierung.

In zwei Studien wurden Patienten in identischen Designs im Alter von 2 bis 17 Jahren behandelt. Der primäre Endpunkt zeigte eine statistisch-signifikante Überlegenheit gegenüber Cremegrundlage an dem prädefinierten Endpunkt in einer Studie, während dies

in der anderen Studie nicht erreicht wurde. Die kombinierte Auswertung, die auch publiziert wurde, zeigt eine signifikante Überlegenheit von Pimecrolimus gegenüber Placebo.

Die dritte Studie wurde in fast identischem Design bei Kindern im Alter von 3 bis 21 Monaten durchgeführt. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Cremegrundlage. Allerdings näherte sich der Anteil der Kleinkinder, die in der Verumgruppe in der Doppelblindphase unter Nebenwirkungen litten, dem Niveau statistisch signifikant ( $p = 0,052$ ). In der sich anschließenden offenen Phase blieb die Rate der Nebenwirkungen unter Pimecrolimus 1 % weitgehend konstant (79,5 %), während die Kinder, die von Cremegrundlage auf Pimecrolimus umgestellt wurden, eine deutliche Zunahme an Nebenwirkungen erlitten. Signifikant häufiger waren Fieber (31,7 % versus 12,7 %), Durchfall (8,1 % versus 0 %) und Otitis media (4,1 % versus 0 %). Gehäuft traten auch Infektionen des oberen Respirationstraktes auf (Differenz 9,3 %), Nasopharynx-Infektionen (6,7 %), Gastroenteritis (4,1 %) etc. Beispielhaft kann hier die Inzidenz der Otitis media aufgeführt werden. Während der Doppelblindphase lag sie bei 0 % in der Gruppe der Kinder, die mit Cremegrundlage behandelt wurden. Nach Umstellung auf Pimecrolimus in der offenen Phase stieg sie auf 7,1 % an. In der Behandlungsgruppe, die durchgängig mit Pimecrolimus behandelt wurde, stieg sie von 4,1 % auf 9,4 %, sodass angenommen werden kann, dass das Risiko mit der Dauer der Behandlung ansteigt.

Die gepoolte Analyse aller drei Studien erreichte statistische Überlegenheit am 43. Tag ( $p < 0,001$ ), als 160 Patienten (41 %) der mit Pimecrolimus behandelten Patienten erfolgreich behandelt waren im Vergleich zu lediglich 40 (20,1 %) der mit Placebo behandelten.

Die drei Hauptstudien wurden einer gemeinsamen Subgruppenanalyse unterzogen. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit von Pimecrolimus 1 % in allen Subgruppen bis auf einen TBSA von  $> 60$  % (total body surface area).

Eine vergleichbare placebokontrollierte Studie wurde bei Erwachsenen nicht durchgeführt.

In einer sechsamrigen Studie an Erwachsenen wurden vier Wirkstärken Pimecrolimus versus Cremegrundlage versus ein stark wirksames Kortikosteroid (0,1 % Betamethasonvalerat) an 260 Patienten über drei Wochen geprüft. Betamethason war in dieser Dosisfindungsstudie wirksamer als Pimecrolimus.

In einer doppelblind randomisierten, 12-monatigen Studie an Erwachsenen wurde bei 658 Patienten Pimecrolimus im Vergleich zu einem mittelstark wirksamen Kortikosteroid (Triamcinolonacetonid 0,1 %) beziehungsweise für Gesicht, Nacken und intertriginiöse Areale mit einem schwach wirksamen Kortikosteroid (Hydrocortisonacetat 1 %) verglichen. In dieser multizentrischen Studie mit 1:1-Randomisierung war zu allen Beobachtungszeitpunkten das Kortikosteroid statistisch signifikant Pimecrolimus überlegen. Entsprechend unterbrachen Patienten unter Kortikosteroiden deutlich seltener die Therapie als unter Pimecrolimus (8,2 % versus 36,3 %).

Zudem sprachen die Patienten, die mit topischen Kortikosteroiden behandelt wurden, deutlich schneller auf die Therapie an.

In einer randomisierten und multizentrischen, doppelblind placebokontrollierten (Cremegrundlage) Studie mit einer Randomisierung von 2:1 wurde in beiden Therapiearmen beim Schub die Studienmedikation zusammen mit blanden Emollientien verabreicht. Bei einem Schub wurde mit Kortikosteroiden behandelt. Im Anschluss daran wurde wiederum über sieben Tage mit Pimecrolimus beziehungsweise Placebo therapiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Schubrate nach sechs Monaten (Schub wurde definiert als IGA von 4 oder 5 sowie einer Second-Line-Kortikoid-Therapie innerhalb von drei Tagen nach klinischer Visite). Die Studie wurde über insgesamt 12 Monate fortgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren. Die Anzahl der Patienten, die keinerlei Schübe erlitten, war nach sechs Monaten fast doppelt so hoch wie in der placebokontrollierten Gruppe (61 % versus 34,2 %). Dies veränderte sich nicht wesentlich nach 12 Monaten (50,8 % versus 28,3 %). Die Anzahl der Patienten, die Schübe erlitten, unterschied sich in den zwei Armen nach sechs Monaten nicht wesentlich, ein Schub erlitten in beiden Armen 10,1 % der Patienten, zwei Schübe unter Pimecrolimus 2,5 % und unter Placebo 5,1 % und mehr als

zwei Schübe 1,9 % beziehungsweise 2,5 %. Die Aussagekraft der Studie wird eingeschränkt dadurch, dass schwach, mittelstark und stark wirksame Glukokortikosteroide eingesetzt wurden und häufig das Protokoll verletzt wurde, insgesamt 53,6 % Protokollverletzungen in der Gruppe, die Pimecrolimus erhielten, und 58,6 % der Patienten, die Placebo erhielten. Ganz wesentlicher Mangel der Studie ist der verpflichtende Gebrauch von Pimecrolimus oder Placebo über sieben Tage nach der Behandlung des Schubs mit topischen Kortikosteroiden, der dazu führt, dass die mit Pimecrolimus behandelte Gruppe insgesamt sieben Tage länger eine aktive Arzneimitteltherapie im Vergleich zu Placebo erhält. Unter diesen Aspekten ist die Studie nicht in der Lage, für sich in Anspruch zu nehmen, nachweisen zu können, dass Pimecrolimus die Anzahl der Schübe bei atopischer Dermatitis im Vergleich zur „Standardbehandlung“ zu vermindern oder insbesondere auch eine Reduktion des Gebrauchs von topischen Kortikosteroiden zu induzieren vermag. Im Studiendesign vergleichbare Studien wurden bei Kindern im Alter von 3 bis 23 Monaten und Erwachsenen durchgeführt. Auf sie trifft die gleiche Kritik zu.

#### Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen waren Reaktionen am Anwendungsort, die von zirka 19 % der mit Elidel behandelten Patienten und von zirka 16 % der Patienten der Kontrollgruppe berichtet wurden. Diese Reaktionen traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, sie waren schwach bis mäßig stark und von kurzer Dauer.

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,9 % zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl waren sie auf Infektionen zurückzuführen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklagen. Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, sollten überwacht werden, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine akute infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Pimecrolimus in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten mit ausgedehnter atopischer Dermatitis wird empfohlen, Impfungen während behandlungsfreier Intervalle durchzuführen. Pimecrolimus sollte nicht gleichzeitig mit topischen Kortikosteroiden oder anderen topischen antiinflammatorischen Produkten appliziert werden. Es gibt keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung von immunsuppressiven Therapien bei atopischem Ekzem, wie Azathioprin oder Ciclosporin.

Gemäß US-amerikanischer Fachinformation zeigte sich in Photokanzerogenitätsstudien beim Tier eine Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Tumormformationen durch die Cremegrundlage. Da die Relevanz dieser Daten für den Menschen nicht bekannt ist, sollten während der Behandlung mit Pimecrolimus-Creme ausgedehnte Bestrahlungen der Haut mit ultraviolett Licht, wie beispielsweise in Solarien, oder die Therapie mit PUVA, UVA oder UVB vermieden werden. Der Arzt sollte die Patienten auf angemessene Sonnenschutzmaßnahmen hinweisen, wie eine Minimierung der Aufenthaltszeit in der Sonne, Benutzung von Sonnenschutzprodukten und Bedeckung der Haut mit entsprechender Kleidung.

Bei Kindern unter zwei Jahren traten, wie dargestellt, vermehrt Nebenwirkungen auf. Die Anwendung von Pimecrolimus bei Kindern unter 2 Jahren wird nicht empfohlen.

Eine Behandlung mit Pimecrolimus kann mit einem erhöhten Risiko für eine Herpes-simplex-Infektion oder Eczema herpeticum einhergehen (erkennbar an einer schnellen Ausbreitung von bläschenartigen und erosiven Läsionen). Bei Vorhandensein einer Herpes-simplex-Infektion sollte an der betroffenen Stelle die Behandlung nicht fortgesetzt werden, bis die virale Infektion abgeklungen ist. Obwohl bei Patienten, die mit Pimecrolimus behandelt wurden, bakterielle Autoinfektionen seltener waren als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, kann bei Patienten mit schwerem atopischen Ekzem das Risiko für bakterielle Hautinfektionen (Impetigo) während der Behandlung mit Elidel erhöht sein.

Pimecrolimus darf nicht auf Bereiche aufgetragen werden, die von akuten viralen Hautinfektionen betroffen sind (Herpes simplex, Windpocken).

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Kontakt mit Augen und Schleimhäuten ist zu vermeiden, das Gleiche gilt für Okklusionsverbände.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## Prasugrel

(z. B. Efient®)

Beschluss vom: 17. Juni 2010

In Kraft getreten am: 11. September 2010

BAnz. 2010, Nr. 137 vom 10.09.2010, S. 3108

### ⇒ Zugelassene Anwendungsgebiete

Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zugelassen zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen eine primäre oder verzögerte perkutane Koronarintervention (PCI) erfolgt.

Die Behandlung wird mit einer 60 mg Aufsättigungsdosis begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von 10 mg täglich fortgesetzt.

### ⇒ Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität werden durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel und ASS im Vergleich zu Clopidogrel und ASS nicht signifikant verringert. Ein Vorteil zeigt sich in erster Linie durch eine signifikante Reduktion nicht-tödlicher Herzinfarkte. Dem steht ein signifikant erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen gegenüber, darunter auch tödlich verlaufende.

Die Behandlung ist laut Zulassung auf 12 Monate zu beschränken, da das Blutungsrisiko darüber hinaus weiter zunimmt, hingegen ein vorteilhafter klinischer Effekt durch die klinischen Daten nicht gestützt wird.

Der Vorteil von Prasugrel ist in der akuten Phase der Behandlung am größten. Insbesondere beim ST-Hebungsinfarkt (STEMI) wird der maximale Effekt in der 3. - 4. Woche nach PCI erzielt und nimmt danach gegenüber Clopidogrel nicht mehr weiter zu. Bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI) wird der maximale Effekt ebenfalls im ersten Monat der Behandlung gesehen. Im Gegensatz zum STEMI nimmt er darüber hinaus im Verlauf von 12 Monaten gegenüber Clopidogrel noch etwas zu.

In der einzigen Zulassungsstudie der Phase III, der TRITON-38-Studie, wurden Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko ausgeschlossen, zum Beispiel Patienten unter Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika bzw. Coxiben oder Vitamin-K-Antagonisten sowie Patienten, die kürzlich eine gastrointestinale Blutung, ein Magengeschwür oder ein Trauma erlitten hatten. In diesem selektierten Patientengut mussten dennoch gegenüber Clopidogrel je 1000 Patienten 5 zusätzliche schwerwiegende Blutungen (darunter 2 tödliche) in Kauf genommen werden, um 22 nicht-tödliche Herzinfarkte zu verhindern.

- Die Therapie sollte daher auf Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und niedrigem Blutungsrisiko beschränkt bleiben (z. B. Körpergewicht über 60 kg, Alter < 75 Jahre, keine Blutungsneigung, keine Medikation mit oralen Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Fibrinolytika, kein Trauma, keine Operation, keine gastrointestinale Blutung oder Ulceration in der kürzlich zurückliegenden Vorgeschichte). Eine besonders kritische individuelle Risiko-Abwägung muss bei Patienten nach STEMI, die über 30 Tage hinaus behandelt werden sollen, erfolgen. Es gibt in diesem Zusammenhang auch keinen Beleg dafür, dass die Umstellung einer Therapie mit Clopidogrel auf eine Therapie mit Prasugrel einen Vorteil besitzt. Eine Umstellung wird deshalb nicht empfohlen.

- Die Einnahme pH-Wert-hebender Medikamente wie H2-Blocker und Protonenpumpenhemmer (PPI) kann die Resorption von Prasugrel verzögern. Daher ist bei der Aufsättigungsdosis zu beachten, dass bei gleichzeitiger Behandlung mit einem PPI mit einem langsameren Wirkungseintritt zu rechnen ist.
- Patienten mit aktiven pathologischen Blutungen oder einer schweren Leberfunktionsstörung sind von einer Behandlung mit Prasugrel auszuschließen.
- Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) in der Vorgeschichte hatten unter Prasugrel und ASS nicht nur ein besonders hohes Risiko für schwerwiegende Blutungen, sondern außerdem ein signifikant erhöhtes Risiko für einen weiteren Schlaganfall. Bei diesen Patienten ist die Behandlung mit Prasugrel kontraindiziert.
- Ein signifikant erhöhtes Blutungsrisiko einschließlich letaler Blutungen bestand in der TRITON-38-Studie für Patienten der Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg. In diesen Subgruppen wurde kein vorteilhafter klinischer Effekt festgestellt. Die Anzahl verhinderter primärer Endpunkte (im Wesentlichen nicht-tödliche Herzinfarkte) entsprach ungefähr der Anzahl lebensbedrohlicher Blutungen. Sie sollen deshalb nicht mit Prasugrel behandelt werden.

Dessen ungeachtet wird in der Fachinformation im Einzelfall ausnahmsweise eine reduzierte Erhaltungsdosis von 5 mg empfohlen. Allerdings beruht die Evidenz für die 5 mg Dosis nur auf einer Analyse pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Daten. Es fehlen klinische Daten dazu, ob bei dieser Dosis eine Überlegenheit gegenüber Clopidogrel besteht. Daher ist bei diesen Patienten der Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS oder dual mit Clopidogrel und ASS Vorrang zu geben und der Einsatz von Prasugrel in der Regel als unzweckmäßig anzusehen.

- Auch Patienten, bei denen bei unklarer Koronaranatomie die Notwendigkeit einer dringlichen Bypassoperation bestehen könnte, sollten kein Prasugrel erhalten. Blutungen traten in der TRITON-38-Studie mit erhöhter Häufigkeit (3-fach) und Schwere auf, wenn koronare Bypass-Operationen innerhalb von 7 Tagen nach Beendigung der Prasugrel-Einnahme vorgenommen wurden.

#### ⇒ Kosten

Die Kosten einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei akutem Koronarsyndrom mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention sind bei Einsatz von Prasugrel anstelle von Clopidogrel deutlich höher. Deshalb ist die Therapie mit Prasugrel für Patienten der Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg auch als unwirtschaftlich anzusehen.

Thrombozytenaggregationshemmer	Tagestherapie-kosten	Therapiezyklus über 12 Monate
Prasugrel plus ASS	2,98 €	1.087 €
Clopidogrel plus ASS	0,54 € - 2,83 €	197 € - 1.034 €
Ticlopidin	0,74 €	271 €
ASS	0,03 €	13 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag  
Stand Lauer Taxe 15.08.2010

## ⇒ Wirkungen

Prasugrel gehört wie Clopidogrel oder Ticlopidin zu den Thienopyridinen und ist ein Prodrug. Sein aktiver Metabolit bindet irreversibel an den P2Y<sub>12</sub> Adenosindiphosphat-Rezeptor auf Thrombozyten. Die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten wird dadurch gehemmt.

Prasugrel wird schnell zu einem Thiolacton hydrolysiert und anschließend in einer Ein-Schritt-Metabolisierung über Cytochrom P450 in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt, in erster Linie durch CYP3A4 und CYP2B6 und in einem geringfügigeren Ausmaß durch CYP2C9 und CYP2C19. Die maximale Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten wird innerhalb von ca. 30 Minuten erreicht. Sie kann verzögert werden durch Medikamente, welche den pH-Wert des Magens erhöhen (H<sub>2</sub>-Blocker und Protonenpumpenhemmer), CYP3A Inhibitoren (z. B. Azol-Antimykotika) und fetthaltige, kalorienreiche Mahlzeiten. Der schnellste Wirkeintritt kann daher erzielt werden, wenn die Prasugrel-Aufsättigungsdosis nüchtern eingenommen wird. Grundsätzlich kann die Einnahme jedoch unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen.

Bei Patienten älter als 75 Jahre oder mit einem Gewicht unter 60 kg war die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten größer als bei jüngeren Patienten oder solchen mit höherem Gewicht und mit einem erhöhten Risiko für Blutungen verbunden.

Wenn die Behandlung unterbrochen wird, kehrt die Thrombozytenaggregation nach 7 bis 10 Tagen zum Ausgangswert zurück.

Mit Prasugrel wurde in vergleichenden klinischen Studien mit Clopidogrel in der jeweiligen Aufsättigungs- bzw. Erhaltungsdosis eine schnellere und stärkere Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht.

## ⇒ Wirksamkeit

13.619 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, bei denen primär oder verzögert nach 14 Tagen eine PCI erfolgen sollte, erhielten in der TRITON-38-Studie randomisiert entweder Clopidogrel (Aufsättigungsdosis 300 mg, Erhaltungsdosis 75 mg) oder Prasugrel (Aufsättigungsdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 10 mg) jeweils kombiniert mit ASS. Durch stratifizierte Randomisation wurden zwei Subgruppen gebildet von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder Nicht-ST-Hebungsinfarkt (UA/NSTEMI). Die Aufsättigungsdosis konnte bis zu einer Stunde nach Verlassen des Katheterlabors gegeben werden. Die größere Gruppe der UA/NSTEMI-Patienten erhielt die Aufsättigungsdosis erst nach koronarangiographischer Klärung der Eignung für eine PCI, sodass die meisten Patienten (74 %) diese entgegen gängigen Leitlinienempfehlungen während oder nach PCI erhielten.

Nach einer medianen Behandlungsdauer von 14,5 Monaten trat der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskulär bedingte Todesfälle oder nicht-tödliche Myokardinfarkte und Schlaganfälle) in der mit Prasugrel plus ASS behandelten Gruppe signifikant seltener auf (9,4 % vs. 11,5 %,  $p < 0,001$ ). Die absolute Risikoreduktion von 2,1 % entspricht einem NNT-Wert von 49 Patienten und einer relativen Risikoreduktion um 18 %. Diese Risikoreduktion kam in erster Linie durch eine geringere Inzidenz nicht-tödlicher Herzinfarkte zustande (7,3 % vs. 9,5 %). Dabei wurden auch periprozedurale Herzinfarkte berücksichtigt, die nur anhand eines erneuten Anstieges der CK-MB diagnostiziert wurden und deren klinische Bedeutsamkeit nicht unumstritten ist. Die anderen Komponenten des primären Endpunktes unterschieden sich nicht (kardiovaskulär bedingte Todesfälle 2 % vs. 2,2 %, nicht-tödliche Schlaganfälle 0,9 % vs. 0,88 %). Auch die Gesamtmortalität war in beiden Behandlungsgruppen gleich (2,8 % vs. 2,9 %). Bei 1000 Patienten können demnach durch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel anstelle von Clopidogrel 22 nicht-tödliche Herzinfarkte verhindert werden.

Dabei ist nicht ausgeschlossen, dass dieses Ergebnis auch durch die späte Gabe der Aufsättigungsdosis beeinflusst wurde, wodurch das schneller wirksame Prasugrel bevorzugt wurde.

Demgegenüber erhöhte sich das Risiko für schwerwiegende, nicht mit einer Bypass-Operation assoziierten Blutung, einschließlich lebensbedrohlicher und letaler Blutungen, unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel und ASS signifikant (2,2 % vs. 1,7 %,  $p = 0,03$ , darunter lebensbedrohliche 1,3 % vs. 0,8 %,  $p = 0,01$  und tödliche 0,3 % vs. 0,1 %,  $p = 0,002$ ). Wurden auch weniger schwerwiegende Blutungen mit einem Hb-Abfall von 3 – 5 g/dl betrachtet, so ergab sich ein erhöhtes absolutes Risiko von 1 % entsprechend einer relativen Risikoerhöhung um 31 %. Diese Zahlen bedeuten, dass von 1000 behandelten Patienten zusätzlich 2 eine letale, 3 eine schwerwiegende, jedoch nicht-tödliche und 6 eine weniger schwerwiegende Blutung erleiden.

Der Vorteil von Prasugrel wurde überwiegend zu Behandlungsbeginn erzielt. In der gesamten Studienpopulation traten fast 80 % der gegenüber Clopidogrel und ASS zusätzlich verhinderten primären Endpunkte in den ersten 30 Tagen nach PCI auf. Bei einer vorab nicht geplanten Analyse unterschied sich der Verlauf hinsichtlich des primären Endpunktes jenseits der ersten 30 Tage nur noch im Trend und war nicht mehr signifikant. Insbesondere in der Subgruppe mit ST-Hebungsinfarkt kam es 3 – 4 Wochen nach PCI nicht mehr zu einer weiteren Risikoreduktion. Dagegen hielten die Blutungsrisiken weiter an.

In vorab festgelegten Subgruppenanalysen zeigten sich Reduktionen des primären Endpunktes unabhängig von Geschlecht, Alter, Stent-Typ, Körpergewicht und Verwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren. Frauen machten ca. 27 % der Studienteilnehmer aus. Bei ihnen war die Ausprägung des Effektes weniger stark (10,4 % vs. 11,8 %). Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre war der beobachtete klinische Effekt besonders gering (16 % vs. 17 %), wohingegen das Risiko für letale Blutungen signifikant erhöht war (1 % vs. 0,1 %).

In der Gesamtstudienpopulation verhinderte Prasugrel keine Schlaganfälle (1,1 % vs. 1 %). Jedoch stieg das Schlaganfallrisiko signifikant (6,5 % vs. 1,2 %,  $p < 0,002$ ) bei Patienten, die mehr als 3 Monate vor Studienbeginn einen ischämischen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten. Der primäre Endpunkt wurde tendenziell ungünstig beeinflusst (17,9 % vs. 13,7 %,  $p = 0,15$ ). Für Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen ist daher ein ungünstiger Effekt von Prasugrel wahrscheinlich, insbesondere unter dem Aspekt, dass Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall in der Vorgeschichte oder ischämischem Schlaganfall in den letzten 3 Monaten an der Studie nicht teilnehmen durften.

#### ⇒ Risiken und Vorsichtsmaßnahmen

Blutungskomplikationen machen das Hauptrisiko einer Behandlung mit Prasugrel aus. Die Behandlung soll deshalb nicht über 12 Monate hinaus fortgesetzt werden.

Obwohl Patienten mit möglichen Risiken für eine Blutung von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden (z. B. Thrombozytopenie, Anämie, Langzeittherapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika bzw. Coxiben, Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten, cerebrale Befunde wie Aneurysmen, arteriovenöse Malformationen oder Tumore, kürzlich zurückliegende gastrointestinale Blutungen, akute Magen-Darmgeschwüre), traten hämorrhagische Ereignisse insgesamt sehr häufig und signifikant vermehrt gegenüber Clopidogrel auf (29,7 % vs. 22 %,  $p < 0,001$ ). An Blutungen verstarben unter Behandlung mit Prasugrel 24 (0,36 %) und unter Clopidogrel 6 (0,09 %) Patienten. Unabhängige Risikofaktoren waren Körpergewicht unter 60 kg, Alter  $\geq 75$  Jahre, Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte oder die Anwendung von GP-IIb/IIIa-Inhibitoren.

Prasugrel ist für Patienten mit Schlaganfall oder TIA in der Vorgeschichte vor dem Hintergrund des bei diesen Patienten beobachteten erhöhten Schlaganfall- und Blutungsrisi-

kos kontraindiziert. Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre wird die Anwendung im Allgemeinen nicht empfohlen. In Einzelfällen wird für diese Patienten und für Patienten unter 60 kg Körpergewicht eine reduzierte Dosis von 5 mg empfohlen, obwohl für diese Dosis keine klinischen Daten zur Unbedenklichkeit vorliegen.

Auch Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die das Risiko für Blutungen erhöhen können einschließlich oraler Antikoagulantien, Clopidogrel, nicht-steroidaler Antiphlogistika und Fibrinolytika oder mit einer Blutungsneigung (z. B. durch ein kürzlich erlittenes Trauma, kürzlich vorgenommene Operation, kürzlich aufgetretene oder wieder auftretende gastrointestinale Blutung oder ein akutes Magengeschwür), sollen nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung Prasugrel erhalten.

Ein besonders hohes Risiko schwerwiegender Blutungen hatten Patienten, bei denen eine Bypass-Operation notwendig wurde (11,3 % vs. 3,6 %). Die Gabe von Prasugrel soll deshalb nach Möglichkeit erst erfolgen, wenn die Koronaranatomie bekannt ist und eine dringliche Bypass-Operation unwahrscheinlich ist.

Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) wertet die erhöhte Inzidenz von Kolonkarzinomen (0,17 % vs. 0,03 %) unter Prasugrel als Folge des höheren Risikos gastrointestinaler Blutungen, wodurch es zur diagnostischen Abklärung und früheren Diagnose dieser Karzinome kommen kann. Die Amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) hält es dagegen zwar für unwahrscheinlich, jedoch nicht für ausgeschlossen, dass Prasugrel die Ausbreitung vorhandener Tumore stimuliert. Der Hersteller wurde verpflichtet, zusätzliche Daten in laufenden Studien zu erheben.

Prasugrel soll während einer Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fötus rechtfertigt. Die Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen.

Vor geplanten operativen Eingriffen sollte Prasugrel spätestens 7 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht verbindlich

## Raloxifen

(z. B. Evista ®)

Beschluss vom: 16.02.2000

In Kraft getreten am: 31.05.2000

BAnz. 2000, S. 10 094/ 10 095

### ☒ Indikation

Das Benzothiohaphenderivat Raloxifen wurde 1998 zur Prävention atraumatischer Wirbelbrüche bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Osteoporose-Risiko zugelassen. Die empfohlene Dosis in der naturgemäß Langzeitbehandlung - ggf. mit Calciumsubstitution bei nicht ausreichender diätetischer Zufuhr - beträgt 60 mg Raloxifen-Hydrochlorid/d (= 56 mg Raloxifen-Base/d; = 1 Tablette/d), die zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten und ohne Anpassung an das Lebensalter per os appliziert wird.

### ☒ Wirkungen

Als ein selektiver Oestrogen Rezeptor Modulator (SERM) zeigt Raloxifen selektive agonistische oder antagonistische Wirkungen; es wirkt als ein Agonist auf den Knochen- und teilweise auf den Cholesterin-Stoffwechsel (Gesamt- und LDL-Cholesterin ↓), nicht aber auf Hypothalamus, Uterus- und Brustgewebe. Die biologischen Wirkungen von Raloxifen werden analog zu denen der Oestrogene vermittelt, indem es mit hoher Affinität an Oestrogenrezeptoren bindet und die Genexpression reguliert; diese Bindung führt zu einer differenzierten Expression verschiedenartiger oestrogenregulierter Gene in unterschiedlichen Geweben.

### ☒ Wirksamkeit

Die Wirksamkeit bzgl. der Knochenmineraldichte (bone mineral density = BMD; Surrogatparameter) von einmal täglich verabreichten 60 mg Raloxifen bei postmenopausalen Frauen von bis zu 60 Jahren mit oder ohne Uterus wurde in insgesamt 3 Studien (n = 1.764) in einer zweijährigen Behandlungsperiode nachgewiesen. Raloxifen führte im Vergleich zu Plazebo zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte der Hüfte und der Wirbelsäule sowie zu einem Anstieg des Gesamtkörpermineralgehaltes; der Anstieg der BMD betrug im Mittel 2% im Vergleich zu Plazebo [in einer Studie unter Oestrogenen 5% (Wirbelsäule) bzw. 3% (Hüfte)]; jedoch zeigten 29% (Hüfte) bzw. 37% (Wirbelsäule) der Patientinnen unter Raloxifen eine Abnahme der BMD.

Nach der Zwischenauswertung (3 Jahre) einer Studie mit 7.705 postmenopausalen Frauen (Durchschnittsalter 66 Jahre) reduzierte Raloxifen nach 36-monatiger Therapie die Inzidenz vertebraler Frakturen um ca. 30-50 %. Dabei handelte es sich um 436 Frauen mit klinisch stummen Frakturen, die durch radiologisches Screening ermittelt wurden, und um 65 Frauen mit klinisch symptomatischen Frakturen. Im Gegensatz zu den Östrogenen liegen zur Zeit für Raloxifen keine Daten über die Reduktion nicht-vertebraler Frakturen vor. In einer Vergleichsstudie zwischen Raloxifen und Oestrogenen war der Knochen unabhängig vom Medikament histologisch normal. Die klinischen Studien zeigen eine Reduktion von Gesamt- (3-6%) und LDL- (4-10%) Cholesterin und keinen stimulierenden Effekt auf die postmenopausale Gebärmutter Schleimhaut. Raloxifen hat keine stimulierende Wirkung auf die Brustdrüse; in klinischen Studien an insgesamt über 12.000 Patientinnen (mind. 30 Monate Behandlung) war das relative Risiko eines neu diagnostizierten Brustkrebses im Vergleich zur Plazebogruppe vermindert (relatives Risiko 0,47). Jedoch ist die Langzeitwirkung von Raloxifen auf das Brustkrebsrisiko nicht bekannt.

Raloxifen wird nach oraler Gabe rasch resorbiert (ca. 60% der applizierten Dosis) und unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf und einem ausgeprägten first-pass-Metabolismus zu den entsprechenden Glucuronid-Konjugaten; die Plasmahalbwertszeit beträgt 27,7 Stunden.

### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Raloxifen ist kontraindiziert bei noch gebärfähigen Frauen, bestehender oder in der Vorgeschichte aufgetretenen venösen thromboembolischen Ereignissen, eingeschränkter Leberfunktion einschl. Cholestase, schweren Nierenschädigungen und ungeklärten Uterusblutungen.

Die Einnahme von Raloxifen ist mit einem erhöhten Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse verbunden; das beobachtete relative Risiko betrug 2,49 im Vergleich zu Placebo und 1,0 im Vergleich zur Hormonersatztherapie. Bei Immobilisation sollte Raloxifen daher abgesetzt werden.

An weiteren, über Placebo erhöhten Begleitwirkungen sind insbesondere zu nennen: Hitzewallungen, Wadenkrämpfe, periphere Oedeme und leicht erniedrigte Thrombozytenkonzentrationen.

Gleichzeitige Anwendung von kationischen Antacida (Ca, Mg, Al) beeinflusst die systemische Verfügbarkeit von Raloxifen nicht. Bei gleichzeitiger Anwendung von oralen Antikoagulantien kann die Prothrombinzeit leicht verkürzt sein; die Resorption und Verfügbarkeit von Raloxifen wird durch Anionenaustauscher vermindert.

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Raloxifen kann eingesetzt werden zur Prävention atraumatischer Wirbelbrüche bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose, welche durch entsprechende Anamnese *und* Untersuchungsbefunde zu dokumentieren ist. Die Wirkungen von Raloxifen am Knochen sind qualitativ vergleichbar mit denen einer Oestrogen-Ersatztherapie, sind aber weniger ausgeprägt. Klimakterische Beschwerden werden durch Raloxifen nicht beeinflusst, Hitzewallungen eher vermehrt, andererseits führt Raloxifen nicht zu Schmierblutungen, Blutungen oder Hyperplasie des Endometriums; in klinischen Studien mit Raloxifen zeigten sich eine leichte Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin und eine Verminderung des relativen Risikos eines neu diagnostizierten Brustkrebses. Wenn in einem individuellen Fall über die Gabe von Raloxifen oder Hormonersatztherapie zu entscheiden ist, sind klimakterische Symptome, Auswirkungen auf das Brustgewebe sowie kardiovaskuläre Risiken und Nutzen zu berücksichtigen. Wegen der Langfristigkeit der Therapie ist insbesondere die Bereitschaft zur Compliance jeweils sorgfältig abzuklären.

Die gleichzeitige Gabe von Raloxifen und systemisch wirkenden Östrogenen wird nicht empfohlen und es wird keine Indikation für prämenopausale Frauen gesehen.

### ☒ Kosten

Bei einem Preis von 275,24 DM für die N3 Packung mit 84 Filmtabletten entstehen Tagestherapiekosten von 3,28 DM bzw. Jahrestherapiekosten von 1.195,98 DM.

## Repaglinid

(z.B. Novonorm®)

Beschluss vom: 10.12.1999

In Kraft getreten am: 01.04.2001

BAnz. 2001, S. 2 777

### ☒ Indikation

Repaglinid ist ein Antidiabetikum aus der Gruppe der Meglitinide, das in Deutschland seit Oktober 1998 unter dem Handelsnamen Novonorm® im Handel ist. Es ist zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ II, wenn sich mit Diät, körperlicher Aktivität und Gewichtsreduktion keine therapeutisch ausreichenden Blutzuckerwerte einstellen lassen. Es kann auch mit Metformin kombiniert werden, sofern die alleinige Gabe von Metformin keine zufriedenstellende Blutzuckereinstellung bewirkt. Die Dosierung von Metformin wird dabei unverändert fortgeführt und Repaglinid gleichzeitig verabreicht. Vollständig publizierte Daten zur Kombinationstherapie mit anderen Insulin-Sekretagoga und Acarbose wie auch zur Kombinationstherapie mit Insulin oder Thiazolidendionen liegen z. Zt. nicht vor.

### ☒ Wirkungen

Bei Repaglinid handelt es sich um ein Derivat der Benzoesäure. Wie bei Glibenclamid kommt es durch die Blockierung der ATP-abhängigen Kaliumkanäle der Betazellen zu einer Depolarisation der Betazellmembran. Es folgt eine Öffnung der Calciumkanäle, die die Insulinsekretion zur Folge hat. Der Einsatz von Repaglinid setzt funktionierende Betazellen in der Bauchspeicheldrüse voraus. Die Stimulierung der Insulinausschüttung scheint vom Glukosespiegel abhängig zu sein. Repaglinid soll vor den Mahlzeiten eingenommen werden und entfaltet innerhalb von 30 Minuten eine blutzuckersenkende Wirkung.

### ☒ Wirksamkeit

Das beste Ansprechen zeigte sich von der Umstellung von alleiniger diätetischer Behandlung auf Repaglinid, während das Umsetzen von anderen oralen Antidiabetika zu einer Erhöhung des HbA1c führte. Auf Grund der momentanen Studienlage sind eindeutig belegbare therapeutische Vorteile gegenüber schon länger eingeführten vergleichbaren Stoffen (z. B. Glibenclamid) nicht erkennbar.

### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Unerwünschte Wirkungen:

In klinischen Studien wurden gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe und Obstipation beobachtet. In einzelnen Fällen kam es während der Behandlung mit Repaglinid zu einem Anstieg der Leberenzymwerte. Die meisten Fälle waren leicht und vorübergehend. Bei sehr wenigen Patienten musste die Therapie aufgrund des Leberenzymanstieges abgesetzt werden. Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse war unter der Therapie gegenüber Glibenclamid erhöht. Dies wird von den nationalen Zulassungsbehörden unterschiedlich interpretiert. Ein niedrigeres Risiko der Hypoglykämie durch Repaglinid ist bisher klinisch nicht belegt, dagegen führt die Kombinationsbehandlung mit Metformin zu einem erhöhten Hypoglykämierisiko.

Es gibt bisher keine ausreichenden Erfahrungen bei Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz. Klinische Studien mit Kindern < 18 Jahre oder mit Patienten > 75 Jahre wurden nicht durchgeführt.

Kontraindiziert ist Repaglinid bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Repaglinid
- insulinabhängigem Diabetes Typ 1
- diabetischer Ketoazidose
- Schwangerschaft und Stillzeit
- schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
- Kindern unter 12 Jahren
- gleichzeitiger Einnahme von Substanzen, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, wie Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Fluconazol, Mibefradil, Rifampicin, Phenytoin.

Darüber hinaus kann die hypoglykämische Wirkung verstärkt werden durch Monoaminoxidase-Hemmer, nicht-selektive Betarezeptorenblocker, ACE-Hemmer, Salicylate, NSAIDS, Octreotide, Alkohol und Anabolika, während die hypoglykämische Wirkung vermindert wird durch orale Kontrazeptiva, Thiazide, Kortikoide, Danazol, Schilddrüsenhormone und Sympathomimetika.

**☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Im Vergleich zu Glibenclamid, das seit langem patentfrei ist und von zahlreichen Herstellern angeboten wird, verursacht Repaglinid im direkten Vergleich die 5 bis 10-fachen Therapiekosten. Vor diesem Hintergrund ist in jedem Fall eine individuelle Kosten-Nutzen-Analyse angezeigt. (7 mg Glibenclamid - 3 mg Repaglinid).

**☒ Kosten**

	<b>0,5 mg</b>		<b>1 mg</b>		<b>2 mg</b>
30 St.	12,41 Euro	30 St.	14,01 Euro	30 St.	17,51 Euro
120 St.	42,03 Euro	120 St.	48,34 Euro	120 St.	59,96 Euro

Stand: 26.11.1999

Diese Anlagen-Versicht ist nicht mehr in Kraft!

## Sitagliptin

(z. B. Januvia®)

Beschluss vom: 10.04.2008

In Kraft getreten am: 30. Juli 2008

BAnz. 2008, Nr. 112 vom 29. Juli 2008, S. 2 746

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Sitagliptin ist ein orales Antidiabetikum, welches zur Wirkstoffklasse der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren gehört.

Zur Monotherapie ist Sitagliptin in Europa nicht zugelassen. Die Zulassung umfasst die Kombinationstherapie mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einem Glitazon, sofern die Patienten für eine Therapie mit Glitazonen geeignet sind.

Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.

In zugelassenen Indikationen ist eine moderate Effektivität von Sitagliptin belegt (mittlere absolute Reduktion des HbA1c-Wertes 0,65 – 0,74 Prozentpunkte).

In einer Vergleichsstudie wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber einem Sulfonylharnstoff nach Auffassung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) nicht zweifelsfrei nachgewiesen.

Die sich aus der Zulassung ergebenden Kombinationstherapien von Sitagliptin führen zu einer Verteuerung der medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Gegenüber der preiswertesten Kombination oraler Antidiabetika (OAD) Metformin / Glibenclamid verteuert der Einsatz der Kombination Sitagliptin / Metformin die Therapie um das Vierfache. Die Kosten der Kombination Sitagliptin / Metformin entsprechen den Kosten der Kombination Glitazon / Metformin. Der Einsatz der kostenintensiven Kombination Sitagliptin / Glitazon ohne Vorliegen einer Metformin Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation ist weder mit der Zulassung der Glitazone noch mit Leitlinienempfehlungen vereinbar und darüber hinaus unwirtschaftlich.

Die durch die Zulassungserweiterung ermöglichte kostenintensive Dreifachkombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff ist in nur einer publizierten Studie untersucht.

Die Hypoglykämierate lag in Kombination mit Metformin bzw. Glitazonen auf Placeboniveau. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff traten mehr Hypoglykämien auf als unter Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff (12,2 % versus 1,8 %). Ein signifikanter Effekt auf das Körpergewicht wurde in Kombination mit Metformin bzw. Glitazonen nicht beobachtet. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kam es zu einer signifikanten, moderaten Gewichtszunahme gegenüber Placebo (1,1 kg in 24 Wochen).

Angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen und zur Sicherheit einer langfristigen Hemmung der Dipeptidyl-Peptidase-4 ist der Stellenwert von Sitagliptin in der Therapie des Diabetes mellitus unklar.

## ☒ Kosten

Wenn Metformin in ausreichend hoher Dosierung nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt, ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Zweifachkombinationen mit Metformin			Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,32 €	plus	Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,22 €	0,54 €	197 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,32 €	plus	Rosiglitazon 8 mg / Pioglitazon 30 mg 1,97 € / 1,98 €	2,29 € - 2,30 €	836 € - 840 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,32 €	plus	Sitagliptin 100 mg 1,96 €	2,28 €	832 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,32 €	plus	NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,22 €	1,54 €	562 €

Sofern der primäre Einsatz von Metformin wegen Kontraindikationen oder Intoleranz nicht möglich und eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen nicht ausreichend ist, ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Zweifachkombinationen bei Metformin-Kontraindikation			Tagestherapie- kosten	Jahresthera- pie- kosten
Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,22 €	plus	Rosiglitazon 8 mg / Pioglitazon 30 mg 1,97 € / 1,98 €	2,19 € - 2,20 €	799 € - 803 €
Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,22 €	plus	Sitagliptin 100 mg 1,96 €	2,18 €	796 €
Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,22 €	plus	NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,22 €	1,44 €	526 €
Rosiglitazon 8 mg / Pioglitazon 30 mg 1,97 € / 1,98 €	plus	Sitagliptin 100 mg 1,96 €	3,93 € - 3,94 €	1.434 € - 1.438 €
Pioglitazon 30 mg / 1,98 €	plus	NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,22 €	3,20 €	1.168 €

Lauertaxe 15.06.08, Berechnungsgrundlage N3 Packungen, Festbeträge, wenn vorhanden

## ☒ Indikation

Sitagliptin wurde im März 2007 von der EMEA zugelassen. Im März 2008 erfolgte eine Zulassungserweiterung.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Typ-2-Diabetikern zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken,
- in Kombination mit einem Glitazon bei Patienten, für die eine Anwendung eines Glitazon geeignet ist, wenn Diät und Bewegung inclusive einer Monotherapie mit einem Glitazon den Blutzucker nicht ausreichend senken,
- in Kombination mit Sulfonylharnstoffen, wenn Metformin kontraindiziert ist oder nicht toleriert werden kann und Diät und Bewegung sowie eine maximal tolerierbare Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen,
- in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen, wenn Diät und Bewegung und eine duale Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen.

Sitagliptin ist nicht zugelassen zur Monotherapie sowie zur Kombinationstherapie mit Insulin, Alphaglucosidasehemmern und Gliniden.

Sitagliptin wird einmal täglich in einer fixen Dosis von 100 mg eingenommen. Die Einnahme kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen. Die Dosierung von Metformin oder des Glitazon sollte beibehalten werden. In Kombination mit Sulfonylharnstoffen kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffes zur Vermeidung von Hypoglykämien erforderlich sein.

Die Anwendung von Sitagliptin bei Patienten mit mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz und Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Für Patienten ab 75 Jahren stehen nur begrenzte Sicherheitsdaten zur Verfügung und Vorsicht ist geboten. Wegen fehlender Sicherheitsdaten sollten Schwangere und Stillende Sitagliptin nicht einnehmen.

#### Wirkungen

Sitagliptin ist ein Vertreter einer Wirkstoffklasse oraler Antidiabetika, welche die Aktivität des Enzymes Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) hemmen, den so genannten DPP-4-Inhibitoren. Substrate der DPP-4 sind unter anderem die Inkretine.

Die Inkretine Glucagon-like-Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic Peptid (GIP) sind Teil eines endogenen Systems, welches an der physiologischen Regulierung der Glucosehomöostase beteiligt ist. Sie werden nahrungsabhängig freigesetzt und stimulieren die Synthese und Ausschüttung von Insulin aus den Beta-Zellen des Pankreas. Zugleich wird die Glucagonproduktion in den Alpha-Zellen des Pankreas gebremst, wodurch es zu einer geringeren Abgabe von Glucose aus der Leber in die Blutbahn kommt. Die Glucagonausschüttung als Reaktion auf eine Hypoglykämie wird dagegen nicht beeinträchtigt.

Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine innerhalb weniger Minuten zu inaktiven Stoffwechselprodukten abbaut.

Indem Sitagliptin die DPP-4 selektiv hemmt, werden die Spiegel aktiver Inkretine erhöht. Dadurch kommt es glucoseabhängig zu einer Steigerung der Insulinfreisetzung und Senkung der Glucagonspiegel.

Bei Typ-2-Diabetikern führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten und damit zu einer Reduzierung des HbA1c-Wertes.

#### Wirksamkeit

Für die Zulassung wurden von der EMEA vier Phase-II-Studien und fünf Phase-III-Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin bewertet. Insgesamt erhielten 3884 Patienten in diesen Studien Sitagliptin.

In zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien über 24 Wochen wurden die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination mit Metformin bzw. Pioglitazon geprüft (Charbonell et al., Rosenstock et al.).

An diesen Studien konnten Typ-2-Diabetiker mit verschiedenen antidiabetischen Therapien teilnehmen, die noch kein oder irgendein orales Antidiabetikum oder eine duale Kombinationstherapie oraler Antidiabetika erhielten. Ausschlusskriterien waren ein Insulingebrauch innerhalb der letzten acht Wochen und eine Niereninsuffizienz. In einer Run-in-Phase von bis zu 19 Wochen erfolgte eine Ein- oder Umstellung auf stabile Dosen von Metformin (mindestens 1500 mg täglich) bzw. Pioglitazon (30 oder 45 mg täglich). Gleichzeitig wurden Lebensstil-Interventionen intensiviert. Patienten, deren HbA1c-Wert nach Abschluss der Run-in-Phase 7 % - 10 % betrug, wurden randomisiert entweder zusätzlich mit Sitagliptin oder Placebo behandelt. Die Studienkollektive wiesen zu Beginn einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 8 % auf und waren adipös mit einem BMI von 31. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes.

Die additive Gabe von Sitagliptin führte zu einer signifikanten Senkung des HbA1c-Wertes gegenüber einer Metformin-Monotherapie um 0,65 % und gegenüber einer Pioglitazon-Monotherapie um 0,70 %. Der Anteil Patienten, welcher HbA1c-Werte unter 7 % erreichte, betrug 47 % bzw. 45,4 %. Die Nüchtern-Blutzuckerwerte verbesserten sich um 1,4 bzw. 1,0 mmol/l.

Bei Erreichen vorab definierter Nüchtern-Blutzuckerwerte war die Gabe eines dritten oralen Antidiabetikums erlaubt. Dies traf zu auf 4,5 % der Patienten, die Sitagliptin additiv zu Metformin und 6,9 % der Patienten, die Sitagliptin additiv zu Pioglitazon erhielten.

Das Körpergewicht veränderte sich in beiden Studien nicht.

Die Hypoglykämieraten betrugen unter Sitagliptin in Kombination mit Pioglitazon 1,1 % und in Kombination mit Metformin 1,3 % und waren gegenüber den jeweiligen Monotherapien nicht signifikant erhöht. In beiden Studien traten keine schweren Hypoglykämien auf.

Eine Langzeitstudie über 52 Wochen verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Sitagliptin mit Glipizid, einem in Deutschland nicht mehr zugelassenen Sulfonylharnstoff, als Zusatz bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie (Nauck et al.). Nach einer mindestens achtwöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten auf stabile Dosierungen von Metformin ein- bzw. umgestellt wurden, erfolgte die Randomisation in die Behandlungsgruppen, sofern der HbA1c-Wert 6,5 % bis 10 % betrug. Insgesamt waren die Patienten adipös (BMI 31).

Bei durchschnittlichen Ausgangswerten des HbA1c von 7,7 % in der Glipizid- bzw. 7,6 % in der Sitagliptin-Gruppe handelte es sich um eine Studienpopulation mit relativ moderater Hyperglykämie. Gemessen am HbA1c zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen ein maximaler Effekt in der 24. Woche, der unter Glipizid stärker ausgeprägt, jedoch schneller wieder rückläufig war, sodass nach 52 Wochen die HbA1c-Wert-Senkung in beiden Per-Protokoll-Kohorten 0,67 % betrug. Allerdings war eine Auftitration von Glipizid nur bis zur 18. Woche erlaubt. Bei einer durchschnittlichen Dosis von 10,3 mg Glipizid ab der 18. Woche wurde die Dosierungsbreite dieses Arzneimittels nicht ausgeschöpft. Die Abbruchraten wegen mangelnder Effektivität waren unter Sitagliptin höher (15 % versus 10 %). Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit einer Auftitration des Sulfonylharnstoffes gelangt die EMA zu der Auffassung, dass die Studie vergleichbare HbA1c-Wert-Reduktionen von Sitagliptin und Glipizid erzeuge, jedoch das Potenzial von Glipizid nicht ausgeschöpft werden können und die Nichtunterlegenheit von Sitagliptin nicht zweifelsfrei belegt sei. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde unter Sitagliptin eine signifikante Gewichtsreduktion von 1,5 kg beobachtet. Unter Glipizid traten deutlich häufiger Hypoglykämien auf als unter Sitagliptin (32 % versus 5 %).

Nach Zulassung wurden weitere Studien veröffentlicht.

In einer randomisierten Studie über 24 Wochen wurde die additive Gabe von Sitagliptin versus Placebo bei Typ-2-Diabetikern geprüft, die mit einer Glimepirid-Monotherapie oder einer Kombination von Glimepirid und Metformin unbefriedigend behandelt waren (Hermannsen et al.). In einer Run-in-Phase von bis zu 14 Wochen erfolgte eine Ein- oder Umstellung auf stabile Dosen von Glimepirid (bis maximal 8 mg täglich), gegebenenfalls kombiniert mit Metformin (mindestens 1500 mg täglich). Patienten, deren HbA1c-Wert nach Abschluss der Run-in-Phase 7,5 % - 10,5 % betrug, wurden randomisiert entweder zusätzlich mit Sitagliptin oder Placebo behandelt. Das Studienkollektiv wies zu Beginn einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 8,3 % auf und war adipös mit einem BMI von 31.

Primärer Studienendpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes. Die additive Gabe von Sitagliptin zu Glimepirid mit und ohne Metformin führte zu einer signifikanten Senkung des HbA1c-Wertes gegenüber Placebo um 0,74 %. Der Anteil Patienten, welcher HbA1c-Werte unter 7 % erreichte, betrug 17 %. Die Nüchtern-Blutzuckerwerte verbesserten sich um 1,1 mmol/l. Der HbA1c-Wert senkende Effekt war additiv zu Glimepirid ohne Metformin weniger stark ausgeprägt als additiv zu Glimepirid mit Metformin (-0,57 % und -0,89 %). Hypoglykämien traten unter Glimepirid in Kombination mit Sitagliptin gegenüber Glimepirid kombiniert mit Placebo signifikant häufiger auf (12,2 % versus 1,8 %). Schwere Hypoglykämien wurden im Studienverlauf nicht beobachtet. Unter additiver Gabe von Sitagliptin kam es zu einer signifikanten Gewichtszunahme gegenüber Placebo um 1,1 kg.

In einer randomisierten sechsarmigen Studie über 24 Wochen wurden verschieden dosierte Kombinationstherapien von Sitagliptin und Metformin mit den jeweiligen Monotherapien verglichen (Goldstein et al.).

Typ-2-Diabetiker wurden nach einer Run-in-Phase bis zu 12 Wochen, in der gegebenenfalls die jeweilige Vortherapie abgesetzt wurde, randomisiert sechs verschiedenen Behandlungsgruppen zugeteilt, sofern die HbA1c-Werte zwischen 7,5 % und 11 % lagen. Die Studienteilnehmer hatten zu Beginn einen mittleren HbA1c-Wert von 8,8 % und waren adipös mit einem BMI von 32. Gegenüber Placebo wurde in allen Behandlungsgruppen eine signifikante Absenkung des HbA1c-Wertes gesehen. Der Unterschied zwischen den Kombinationstherapien und den jeweiligen Monotherapien war ebenfalls signifikant (Kombination mit 2000 mg Metformin -2,07 %, Kombination mit 1000 mg Metformin -1,57 %, Metformin-Monotherapie 2000 mg -1,3 %, Metformin-Monotherapie 1000 mg -0,99 %, Sitagliptin-Monotherapie -0,83 %).

#### **☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

In Studien bis zu einem Jahr war die Verträglichkeit von Sitagliptin insgesamt gut. Eine gepoolte Auswertung aller Phase-II- und Phase-III-Studien ergab keine unterschiedlich hohen Abbruchraten in den Sitagliptin-exponierten und nicht-exponierten Behandlungsgruppen. Es wurden unter Sitagliptin keine vermehrten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt. Zusammengefasst nach Organklassen und ungeachtet eines möglichen Zusammenhanges war die Behandlung mit Sitagliptin mit einem gehäufteren Auftreten von Infekten (33,8 % versus 29,9 %), darunter Nasopharyngitiden (6,6 % versus 5 %), gastrointestinalen Störungen (18,6 % versus 16,4 %), Muskel- und Skelettbeschwerden (16,4 % versus 14,3 %), Hauterkrankungen (6,6 % versus 5,6 %) und Störungen des zentralen Nervensystems (12,3 % versus 11,5 %) assoziiert. Zu letzteren zählte auch ein häufigeres Auftreten von Suiziden bzw. suizidalen Gedanken (4 von 2786 Patienten versus 1 von 2355 Patienten).

Da noch keine klinischen Erfahrungen mit einer längerfristigen Hemmung von DPP-4 bestehen, ist diesen unerwünschten Ereignissen besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. DPP-4 ist ein ubiquitär in menschlichen Geweben vorkommendes plasmalösliches oder membranständiges Enzym. Es entspricht dem membranständigen Peptid CD26, welches auf aktivierten T-Lymphozyten gefunden wurde. In vitro sind neben den Inkretinen auch eine Vielzahl anderer Peptide Substrate der DPP-4, wie z.B. das Neuropeptid Substanz P oder das Chemokinin, stromal cell-derived factor-1alpha (SDF-1 $\alpha$ ). Die biologische Relevanz dieser Beobachtungen ist unklar. Das Auftreten bisher unbekannter, klinisch relevanter Effekte ist bei breiter klinischer Anwendung nicht ausgeschlossen.

In Kombination mit Metformin traten in placebokontrollierten Studien häufig Übelkeit auf (1,1 % versus 0,4 %) sowie gelegentlich Durchfall (0,6 % versus 0 %), abdominelle Schmerzen (0,9 % versus 0,4 %) und Schläfrigkeit (0,4 % versus 0 %).

Die Kombination mit Glitazonen war in placebokontrollierten Studien häufig mit Hypoglykämien (1,1 % versus 0 %), Flatulenz (1,1 % versus 0 %) und peripheren Ödemen (4 % versus 2,8 %) verknüpft. Mit Blick darauf, dass in Europa Glitazone bei Herzinsuffizienz oder einer Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I-IV) kontraindiziert sind, erfolgte die Zulassung dieser Kombinationstherapie explizit nur für Patienten, für die die Anwendung eines Glitazons geeignet ist. Angesichts des kürzlich nachgewiesenen erhöhten Frakturrisikos für Frauen unter Therapie mit Glitazonen sowie der aktuellen Diskussion um ein möglicherweise

erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Rosiglitazon ist die Indikation für diese Kombination streng zu stellen.

In der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff traten mehr Hypoglykämien auf als unter Sulfonylharnstoff-Monotherapie (12 % versus 2 %).

Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml) sollten aufgrund begrenzter Erfahrungen nicht mit Sitagliptin behandelt werden.

In einer kleinen, randomisierten Studie mit niereninsuffizienten Patienten erhielten n = 65 Sitagliptin sowie n = 26 zunächst Placebo und später Glipizid. Unter Sitagliptin verstarben während der Studie 5 Patienten, davon 4 aufgrund kardialer Ereignisse, während unter Glipizid nur 1 Patient verstarb. Aufgrund der kleinen Patientenzahl und einer ungleichen Verteilung kardialer Vorerkrankungen war eine adäquate Sicherheitsanalyse nicht möglich, dennoch misst die EMA diesem Studienergebnis Bedeutung bei und hat neben der Verordnungseinschränkung bei diesen Patienten eine erweiterte Sicherheitsüberwachung angeordnet.

In den meisten klinischen Studien wurde ein geringer Anstieg der Leukozyten aufgrund einer Zunahme der neutrophilen Granulozyten beobachtet (ca. 200 Zellen/ $\mu$ l Unterschied zu Placebo), der klinisch als nicht relevant erachtet wurde.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft

## **Somatropin Wachstumshormon**

Beschluss vom: 12.09.1996  
In Kraft getreten am: 14.11.1996  
BAnz. 1996, S. 12 015

Somatropin ist ein Protein aus 191 Aminosäuren, das die Struktur des von der Hypophyse des Menschen produzierten Hauptbestandteils des Wachstumshormons besitzt (Monographie des Europ. Arzneibuchs - BAnz. v. 26.01.1994, S. 606).

Seit etwa 10 Jahren wird es gentechnologisch hergestellt (z.B. Genotropin<sup>®</sup>, Humatrope<sup>®</sup>, Norditropin<sup>®</sup>, Saizen<sup>®</sup> und Zomacton<sup>®</sup>). Die zunächst aus menschlichen Hypophysen gewonnenen Präparate wurden im Rahmen eines Stufenplanverfahrens wegen des Verdachts der Übertragung der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung aus dem Markt genommen.

Somatropin hat ein breites Wirkungsspektrum. Teilweise werden die Wirkungen nicht selbst ausgelöst, sondern über die Bildung von Somatomedinen (z. B. das Knorpel-, Knochen- und Muskelwachstum). Bei Kindern und Jugendlichen kommt es so zu einem verstärkten Längenwachstum des Knochens. Bei Erwachsenen beeinflusst es u.a. die Knochendichte positiv. Somatropin zeigt eine anabole und lipolytische Wirkung, außerdem greift es in den Glucosstoffwechsel ein.

Alle am Markt befindlichen Präparate sind zugelassen für die Behandlung von Kindern mit Minderwuchs infolge nicht ausreichender körpereigener Wachstumshormone durch Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.

Indikationserweiterungen einzelner Warenzeichen betreffen:

1. Ullrich-Turner-Syndrom, gesichert durch Chromosomenanalyse (Genotropin<sup>®</sup>, Humatrope<sup>®</sup>, Norditropin<sup>®</sup>, Saizen<sup>®</sup>)
2. Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit einem ausgeprägten Wachstumshormonmangel, der mit zwei verschiedenen Funktionstests diagnostiziert wurde. Zusätzlich muß bei einem erstmaligen Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter dies durch eine Erkrankung des Hypothalamus oder der Hypophyse bedingt sein und ein Mangel an mindestens einem weiteren Hormon (ausgenommen Prolaktin) vorliegen. Vor Wiederaufnahme einer Substitution bei Patienten, die bereits in der Kindheit mit Wachstumshormonen behandelt wurden, muß ein Mangel durch Diagnostik erneut bestätigt werden (Genotropin<sup>®</sup>, Humatrope<sup>®</sup>, Norditropin<sup>®</sup>).
3. Kleinwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund chronischer Nierenerkrankung (Genotropin<sup>®</sup>, Norditropin<sup>®</sup>)

Insbesondere die in jüngster Zeit verstärkt proklamierte Anwendung zur Verbesserung der Lebensqualität bei Erwachsenen, die aufgrund eines festgestellten Wachstumshormonmangels Symptome einer herabgesetzten Vitalität, Energiemangel, Angstzustände und verstärkter sozialer Isolation zeigen, ist durch die o.g. Zulassungs-Kriterien nicht gedeckt und nicht Gegenstand der vertragsärztlichen Versorgung.

Nach wie vor besteht der Verdacht, Somatropin könne die Krebsentwicklung fördern.

## Strontiumranelat

(z. B. Protelos®, Osseor®)

Beschluss vom: 15. Mai 2008/18. September 2008

In Kraft getreten am: 6. Dezember 2008

BAnz. 2008, Nr. 186 vom 5. Dezember 2008, S. 4 349

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Strontiumranelat wurde im September 2004 zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen.

Für Strontiumranelat wird ein dualer Wirkmechanismus am menschlichen Knochen vom Hersteller beansprucht: Reduktion des Knochenabbaus (antiresorptiv) und Stimulation des Knochenbaus (anabol). Letzteres wird begründet mit Knochenumbauparametern. Allerdings gelten Knochenbiopsien am Menschen als validere Belege. In diesen konnte bisher nicht abschließend gezeigt werden, dass der Wirkstoff die Knochenstruktur anabol beeinflusst, sodass die europäische Zulassungsbehörde dafür keine ausreichenden Belege sieht. In der Fachinformation findet sich dementsprechend nur der Hinweis, dass in klinischen Studien keine nachteiligen Effekte auf Knochenqualität oder Mineralisierung beobachtet wurden.

Publizierte direkt vergleichende Studien zu etablierten Therapien, insbesondere zu Bisphosphonaten fehlen. Bisphosphonate gelten weiterhin als Therapie der ersten Wahl.

Grundsätzlich kommen bei Unverträglichkeit und nicht ausreichendem Ansprechen Parathormone und für postmenopausale Frauen auch selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) und Strontiumranelat in Betracht.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen der Behandlung mit Strontiumranelat sind thrombembolische Ereignisse, die mit einer jährlichen Inzidenz von zirka 0,7 % auftreten. Im Vergleich liegt diese bei dem SERM Raloxifen bei 0,8 %. Im Gegensatz zu SERM konnten Risikogruppen für die Entstehung von thrombembolischen Ereignissen nicht identifiziert werden. Es wurden Fälle schwerwiegender Überempfindlichkeit unter Strontiumranelat, einschließlich DRESS (Drug rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), berichtet, die z. T. tödlich verliefen. Darüber hinaus sind die in den älteren Beobachtungen gefundenen Nebenwirkungen am Knochen letztlich nur durch langfristige Beobachtungen auszuschließen. Als anabole Substanzen stehen Parathormone zur Verfügung. Die Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnung im Therapiehinweis zu Teriparatid sind zu beachten (Bekanntmachung vom 17. Oktober 2006, BAnz. 2007 S. 439; Deutsches Ärzteblatt, Heft 15, vom 13. April 2007). Unter Parathormonen und SERM sind die bei Strontiumranelat beobachteten zentralnervösen Nebenwirkungen nicht beschrieben. Unter Raloxifen ist gezeigt worden, dass die histomorphometrische Knochenqualität im Vergleich zu Östrogenen am Knochen histologisch normal, ohne einen Hinweis auf Mineralisationsdefekte, Faserknochen oder Knochenmarksfibrose, ist.

Für Männer ist die Therapie nicht zugelassen.

Strontium führt zu einer höheren Absorption von Röntgenstrahlen als Kalzium, sodass es messtechnisch zu einer Zunahme der Knochendichte kommt. Dieser Effekt kann bis zu 50 % des Knochendichtewerts ausmachen. Die Knochendichtemessung ist zur Verlaufsbeurteilung bei der Behandlung mit Strontiumranelat bereits aus diesem Grund nicht geeignet.

Auch die kolorimetrische Bestimmung von Kalzium in Blut und Urin ist durch Strontium beeinflusst. Bei entsprechenden Bestimmungen ist es notwendig, dem Labor die Behandlung mit Strontium zwecks Bestimmungsmodifikation mitzuteilen.

Letztlich ist ein Zusatznutzen durch Strontiumranelat in direkt vergleichenden Untersuchungen nicht belegt. Zu extravertebralen Frakturen von klinischer Relevanz wird das Ergebnis einer gepoolten Metaanalyse beider Studien von der Zulassungsbehörde als nicht überzeugend gewertet. Erst Post-hoc-Analysen von kleinen Subgruppen in gepoolten Auswertungen, die in biometrischer Hinsicht nicht ausreichend belastbar sind, zeigen zu Hüftfrakturen nach Ansicht der Behörde ebenfalls Effekte in einer zu Bisphosphonaten vergleichbaren Größenordnung.

Studien zur sequenziellen Therapie mit anderen Wirkstoffen, die in der Osteoporosetherapie eingesetzt werden, fehlen.

In Zusammenschau mit den beschriebenen Risiken und Unklarheiten ist eine Umstellung der Behandlung auf Strontiumranelat allenfalls nach mindestens zwei Frakturen in den letzten 18 Monaten unter adäquater Vorbehandlung mit Bisphosphonaten bei Abwägung therapeutischer Alternativen (Parathormon/SERM) in Erwägung zu ziehen.

#### **Kosten**

Das in den Beuteln befindliche Granulat wird in einem Glas Wasser als Suspension eingenommen. Die empfohlene tägliche orale Dosis liegt bei einmal täglich einem Beutel Strontiumranelat 2 g.

<b>Wirkstoff</b>	<b>Tagestherapiekosten</b>	<b>Jahrestherapiekosten</b>
Bisphosphonate	0,62 bis 1,76 €	226,00 bis 642,00 €
Strontiumranelat	1,67 €	610,00 €
Parathormone	19,35 bis 21,16 €	7063,00 bis 7723,00 €
SERM	1,52 bis 1,64 €	555,00 bis 599,00 €

Stand: 15.10.2008

#### **Indikation**

Strontiumranelat ist zugelassen für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Reduktion des Risikos von Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen.

Patientinnen, die mit Strontiumranelat behandelt werden, sollten Vitamin D und Kalzium als Nahrungsergänzung erhalten, wenn die Aufnahme durch die Nahrung unzureichend ist.

#### **Wirkungen**

Strontium ist mit Kalzium elektrochemisch eng verwandt und gehört auch zu derselben Hauptgruppe des Periodensystems (Erdalkalimetalle). Es wird als radioaktives Isotop Strontium-89 zur Behandlung von Knochenmetastasen eingesetzt. Das nicht radioaktive, stabile Strontiumlaktat wurde in den fünfziger Jahren zur Therapie der Osteoporose eingesetzt. Wegen Nebenwirkungen wie Mineralisationsdefekten und Hemmung der Calcitriolsynthese wurde das Therapieregime wieder verlassen.

Das Molekül besteht aus zwei stabilen Strontiumatomen und einem Trägergegenion Ranelinsäure. Es wird dosisabhängig hauptsächlich in neu gebildeten Knochenformati-  
onen eingelagert.

Strontiumranelat steigert in vitro sowohl den Knochenaufbau in Knochengewebskulturen als auch die Replikation der Präosteoblasten und die Kollagensynthese. In Knochenzellkulturen hemmt es die Knochenresorption durch Verminderung der Osteoklastendifferenzierung und deren Resorptionsaktivität.

Im Knochengewebe behandelter Tiere und Menschen wird Strontium zunächst größtenteils auf der Kristalloberfläche adsorbiert und ersetzt langfristig nur geringfügig das Kalzium im Apatitkristall des neu gebildeten Knochens. Strontiumranelat verändert nicht die Eigenschaften des Kristalls.

Der Wirkmechanismus ist letztlich aber unbekannt.

Die effektive Halbwertszeit von Strontium beträgt zirka 60 Stunden.

## ☒ **Wirksamkeit**

Das Studienprogramm zur Senkung von Frakturen durch Strontiumranelat wurde auf Basis von zwei placebokontrollierten Phase-III-Studien aufgebaut: SOTI (Meunier 2004) und TROPOS (Reginster 2005). Zusätzlich zur Therapie (2 g Strontiumranelat pro Tag oder Placebo) erhielten die Patientinnen bei beiden Studien eine adaptierte Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung während der gesamten Studiendauer. In einer offenen Run-in-Phase wurden 9.196 Patientinnen rekrutiert und für die beiden Studien ausgewählt. Insgesamt wurden 6.740 (73 %) in beiden Studien randomisiert. Die SOTI-Studie wurde an 1.649 postmenopausalen Frauen mit gesicherter Osteoporose (niedrige BMD an der Lendenwirbelsäule und vorangegangene vertebrale Fraktur) und einem Durchschnittsalter von 70 Jahren durchgeführt.

Über einen Behandlungszeitraum von drei Jahren zeigte Strontiumranelat in der SOTI-Studie eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten einer erneuten vertebrale Fraktur (Tabelle 1).

Tabelle 1: Ergebnisse der SOTI-Studie nach drei Jahren

	Placebo	Strontium 2 g	Relatives Risiko	95% CI	P value	NNT
New vertebral fracture	222/723	139/719	0.63	[0.52-0.67]	p<0.0001	9 (6 bis 14)
Symptomatic vertebral fractures	117/723	75/719	0.64	[0.49-0.85]	p<0.001	18 (11 bis 44)
Non-vertebral fractures	122/814	112/826	0.90	[0.71-1.15]	p= 0,41	71*

\* Konfidenzintervall nicht berechnet, da das 95%-CI der absoluten Risikoreduktion vom Negativen (Behandlung könnte schädlich sein) ins Positive (Behandlung ist nützlich) reicht.

Werte aus: M. Stevenson, S. Davis, M. Lloyd-Jones et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, published February 2007, Health Technol. Assess. 11 (2007) 4, <http://www.ncchta.org/fullmono/mon1104.pdf> [27.06.2007].

Die TROPOS-Studie wurde an 5.091 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (niedrige BMD des Oberschenkelhalses und vorangegangene osteoporotische Fraktur bei mehr als der Hälfte) mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren durchgeführt.

Tabelle 2: Ergebnisse TROPOS-Studie nach drei Jahren

	Placebo	Strontium 2 g	Relative risk	95% CI	P value	NNT
Pat. Mit mindestens einer osteoporotischen nicht vertebrealen Fraktur	276/2453	233/2479	0,86	(0,73; 1,02)	keine Angabe	54 (28 bis 647)
Hüftfrakturen Subgruppe: > 74 Jahre und osteoporotische Fraktur oder osteopenisch vor der Behandlung	51/995	32/982	0,64	(0,41; 0,98)	p= 0,04	54 (28 bis 968)
vertebrale Frakturen	?/1823	?/1817	0,61	(0,51; 0,73)	p < 0,001	keine Angabe

Werte aus: M. Stevenson, S. Davis, M. Lloyd-Jones et al.: The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women, published February 2007, Health Technol. Assess. 11 (2007) 4, <http://www.ncchta.org/fullmono/mon1104.pdf> [27.06.2007].

Die Wirksamkeit von Strontiumranelat in der Senkung des Risikos neuer vertebraler Frakturen wurde in der TROPOS-Studie bestätigt, einschließlich solcher osteoporotischer Patientinnen ohne Fraktur als Ausgangswert. Die Anzahl der Frakturen ist nicht publiziert, sodass die Nachvollziehbarkeit erschwert ist. Der Bericht der Universität von Sheffield im Auftrag des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>1</sup> konnte deshalb die Werte in der Tabelle nicht selbst berechnen.

Direkt vergleichende Studien zu anderen in der Osteoporosetherapie etablierten Behandlungsformen, insbesondere zu Bisphosphonaten, fehlen. Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) sieht die Effektstärke als vergleichbar mit der von Bisphosphonaten an.

Die Auswertung zu den klinisch wichtigen Hüftfrakturen in der gesamten Studiengruppe war nicht statistisch signifikant. In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse von 42 % der randomisierten Patientinnen (Alter über 74 Jahre und Knochendichte-T-Score von < -3) zeigte signifikante Ergebnisse und eine Number needed to treat (NNT) von 54 (28 bis 968). Die Verlässlichkeit solcher Post-hoc-Subgruppenanalysen ist gegenüber randomisierten Studien, die dies als primären Endpunkt wählen, in biometrischer Sicht eingeschränkt. Die europäische Zulassungsbehörde wertet den primären Endpunkt der TROPOS-Studie als nicht schlüssig und die gepoolte Auswertung beider Studien als nicht überzeugend. Das Ergebnis der Subgruppenanalyse sieht die Behörde in der Größenordnung der Effekte der Bisphosphonate.

<sup>1</sup> NICE project number 04/28/01

## ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Strontiumranelat ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Es wurden Fälle schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich insbesondere des DRESS-Syndroms (Drug rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), berichtet, die z. T. tödlich verliefen. Das DRESS-Syndrom ist charakterisiert durch Ausschlag, Fieber, Eosinophilie und systemische Beteiligung (z. B. Adenopathie, Hepatitis, interstitielle Nephropathie, interstitielle Lungenerkrankung). Die Zeitspanne bis zum Auftreten der Symptome betrug üblicherweise etwa drei bis sechs Wochen und sie verschwanden in den meisten Fällen nach Absetzen und dem Beginn einer Kortikosteroidtherapie. Die Genesung kann langsam verlaufen und in einzelnen Fällen wurde nach dem Absetzen einer Behandlung mit Kortikosteroiden von einem Wiederauftreten des Syndroms berichtet. Die Patienten sollten darüber informiert werden, Strontiumranelat unverzüglich und dauerhaft abzusetzen.“

Nahrung, Milch und Milchprodukte sowie kalziumhaltige Arzneimittel können die Bioverfügbarkeit von Strontiumranelat um bis zu 60 bis 70 % reduzieren. Daher sollte Strontiumranelat in mindestens zweistündigem Abstand zum Verzehr solcher Produkte eingenommen werden. Bedingt durch die langsame Resorption sollte Strontiumranelat vor dem Zu-Bett-Gehen eingenommen werden, vorzugsweise mindestens zwei Stunden nach dem Essen.

Da zweiwertige Kationen gastrointestinal einen Komplex mit oralen Tetrazyklinen und Chinolonen bilden können und so deren Resorption verringern, wird eine gleichzeitige Einnahme von Strontiumranelat mit diesen Arzneimitteln nicht empfohlen. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Behandlung mit Strontiumranelat während der Einnahme von Tetrazyklin- oder Chinolon-Antibiotika ausgesetzt werden.

Strontiumranelat ist nur für die Anwendung an postmenopausalen Frauen bestimmt. Es liegen keine Daten über eine Einnahme von Strontiumranelat während der Schwangerschaft vor. Strontium geht in die Muttermilch über. Strontiumranelat sollte bei stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Strontiumranelat enthält eine Quelle für Phenylalanin, das für Patientinnen mit Phenylketonurie schädlich sein kann.

Strontiumranelat wird bei Patientinnen mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Minute) nicht empfohlen.

Messungen der Strontiumkonzentration in Knochenbiopsien aus dem Beckenkamm von Patientinnen, die bis zu 60 Monate mit 2 g Strontiumranelat pro Tag behandelt wurden, zeigen, dass die Strontiumkonzentrationen nach drei Jahren möglicherweise ein Plateau erreichen.

Chronische orale Gabe von Strontiumranelat bei Nagern führte bei hohen Dosen zu Anomalien an Knochen und Zähnen, vorwiegend Spontanfrakturen und verzögerte Mineralisation. Diese Effekte traten bei Strontiumspiegeln auf, die zwei- bis dreimal höher waren als klinische Langzeitstrontiumspiegel im Knochen. Sie waren nach Beenden der Behandlung reversibel. Nichtklinische Studien zeigen, dass hohe Konzentrationen von Strontium im Knochen einen negativen Effekt auf die Knochenmineralisation haben. Es liegen keine Daten zur Eliminationskinetik von Strontium aus dem Knochen nach Therapieende vor. Es ist unbekannt, ob Strontium überhaupt irgendwann freigegeben wird. Die Sicherheitsmargen für die klinische Exposition sind prinzipiell eng. Die EMA hat Bedenken in Hinsicht auf den langfristigen Einfluss von Strontiumranelat auf das Skelett.

Die kombinierten Effekte von Strontiumverteilung im Knochen und erhöhter Röntgenstrahlenabsorption im Vergleich zu Kalzium führt zu einer Erhöhung der Knochendichtemessung (BMD) durch duale Photonenröntgenabsorptiometrie (DXA). Vorliegende Daten lassen vermuten, dass etwa 50 % der gemessenen BMD-Änderungen nach drei Jahren Behandlung mit Strontiumranelat 2 g/Tag auf diese Faktoren zurückzuführen sind. Das muss bei der Auswertung von BMD-Veränderungen während einer Therapie mit Strontiumranelat in Betracht gezogen werden.

In Phase-III-Studien war die Erhöhung der gemessenen BMD vom Ausgangswert mit Strontiumranelat etwa 4 % pro Jahr in der Lendenwirbelsäule und 2 % pro Jahr am Schenkelhals und erreichte 13 % bis 15 % beziehungsweise 5 % bis 6 % nach drei Jahren - abhängig von der jeweiligen Studie. Der Wert einer Knochendichtemessung als Therapiemonitoring bei Patienten, die Strontiumranelat einnehmen, ist unklar, da die Werte nicht mit denen der zugelassenen antiresorptiv oder anabol wirkenden Arzneimittel verglichen werden können.

Strontium beeinflusst die kolorimetrischen Messmethoden von Kalzium in Blut und Harn. Daher sollte in der Praxis die Methode der induktiv-gekoppelten Plasma-Atomemissionsspektrometrie oder die der Atomabsorptionsspektrometrie angewandt werden, um genaue Kalziumwerte in Blut und Harn zu erhalten.

Im Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkungsweise von Strontiumranelat wurde eine leichte Abnahme der Kalzium- und Parathormon-(PTH-)Serumspiegel, eine Erhöhung des Phosphats im Blut und der gesamten alkalischen Phosphatase beobachtet, ohne dass jedoch klinische Auswirkungen festgestellt wurden.

Insgesamt unterschieden sich die Raten der unerwünschten Ereignisse unter Strontiumranelat nicht von Placebo, die unerwünschten Ereignisse waren meist leicht und vorübergehend. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit und Diarrhoe.

Thrombooseraten betragen 3,3 % unter Strontiumranelat gegenüber 2,2 % unter Placebo, Differenz 1,1 % (0,4; 1,9). In Phase-III-Studien war die über fünf Jahre beobachtete jährliche Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) bei mit Strontiumranelat behandelten Patientinnen etwa 0,7 % mit einem relativen Risiko von 1,4 (95%-CI = [1,0 ; 2,0]) im Vergleich zu Placebo, OR = 1,5 (1,1; 2,1). Für pulmonale Embolien war das Risiko vergleichbar, OR = 1,7 (1,0; 3,1), darunter führten sechs unter Strontiumranelat und drei unter Placebo zum Tod. Die erhöhten Raten von Embolien, Thrombosen und Stenosen wurden auch in der Untergruppe der Patienten, die gleichzeitig mit oralen Antikoagulanzen beziehungsweise Thrombozytenaggregationshemmern behandelt wurden, gesehen. Die Behandlung mit Strontiumranelat führt zu einer 50%-Erhöhung des jährlichen Risikos von VTE, die bereits im ersten Jahr auftritt und danach unverändert bleibt. Eine spezielle Risikogruppe konnte nicht identifiziert werden.

Störungen des Nervensystems wurden mit einer höheren Häufigkeit bei Patientinnen, die mit Strontiumranelat behandelt wurden, berichtet als unter Placebo:

Bewusstseinsstörungen (2,6 % vs. 2,1 %),

Gedächtnisschwund (2,5 % vs. 2,0 %) und

Krampfanfälle (0,4 % vs. 0,1 %). Die Ursache ist unbekannt.

Vorübergehend auftretende Erhöhungen (> 3facher Wert der Obergrenze des Normbereiches) der Kreatininkinase-(CK-)Aktivität (muskuloskeletale Fraktion) wurden in 1,4 % beziehungsweise 0,6 % der Strontiumranelat - beziehungsweise Placebogruppen berichtet. Der Anstieg betrug unter Strontiumranelat 31,3 +/- 80,8 IU/l versus 13,1 +/- 46,6 IU/l unter Placebo. Es besteht eine klare Dosiswirkungsbeziehung zwischen Strontiumranelat und CK-Erhöhung. Muskuläre Symptome wurden von 5 bis 6 % der Patienten berichtet. Der dahinter liegende pathophysiologische Mechanismus ist unklar. In den meisten Fällen normalisierten sich diese Werte ohne eine Änderung der Therapie. Die europäische Zulassungsbehörde sieht einen klaren Einfluss von Strontiumranelat auf die Muskelzellintegrität, deren klinische Wertigkeit unklar ist und in Pharmakovigilanzbeobachtungen geklärt werden soll.

## Tacrolimus

(zum Beispiel Protopic®)

Beschluss vom: 04.09.2003

In Kraft getreten am: 07.01.2004

BAnz. 2004 Nr. 2 vom 06.01.2004, S. 68

### ☒ Indikation

Tacrolimus ist zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Es kann zur Kurzzeitbehandlung und intermittierenden Langzeitbehandlung angewendet werden.

Die Behandlung erfolgt zweimal täglich bis zu drei Wochen und wird dann auf einmal täglich reduziert und bis zur Abheilung fortgeführt, danach abgesetzt. Bei Kindern ist nur die Wirkstärke 0,03 % indiziert. Bei Erwachsenen (ab 16 Jahren) sollte mit der 0,1 % Salbe begonnen werden bei zweimal täglicher Anwendung für eine Dauer von bis zu drei Wochen. Danach sollte die Stärke auf 0,03 % bei zweimal täglicher Anwendung reduziert werden. Wenn der klinische Zustand es erlaubt, sollte versucht werden, die Anwendungshäufigkeit zu verringern.

Ist nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung zu erkennen, sind andere Therapiemöglichkeiten in Betracht zu ziehen.

Neben dem Wirkstoff sind folgende Hilfsstoffe enthalten: weißes Vaseline, dickflüssiges Paraffin, Propylencarbonat, gebleichtes Wachs und Hartparaffin.

Tacrolimus darf nur von Dermatologen beziehungsweise Ärzten mit umfangreicher Erfahrung in der Behandlung des atopischen Ekzems mit immunmodulierenden Therapien verschrieben werden.

### ☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Tacrolimus ist nur zugelassen zur Behandlung des mittelschweren bis schweren atopischen Ekzems

- bei Erwachsenen, die auf herkömmliche Therapie nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, sowie
- bei Kindern ab 2 Jahren, die nicht ausreichend auf die herkömmliche Therapie angesprochen haben.

Die zur Zulassung führenden vergleichenden Studien haben solche Patienten nicht explizit eingeschlossen. Insgesamt dürfte dies nur auf wenige Patienten zutreffen.

Der Einsatz als First-Line-Therapie ist unwirtschaftlich.

In den direkt vergleichenden Untersuchungen traten mehr lokale Nebenwirkungen unter Tacrolimus-Salbe und auch unter der Salbengrundlage allein als unter Kortikosteroidbehandlung auf. Die bisherigen vergleichenden Studien gingen nicht über drei Wochen hinaus, sodass eine abschließende Beurteilung insbesondere zu Langzeitnebenwirkungen der unterschiedlichen Behandlungsoptionen zurzeit nicht möglich ist.

Der Stellenwert der Behandlung mit Tacrolimus, insbesondere im direktem Vergleich zum optimierten Einsatz von topischen Glukokortikoiden, auch im Wechsel mit wirkstofffreien Mitteln in der erscheinungsarmen Zeit, ist unklar. Tacrolimus scheint eine vergleichbare Wirksamkeit wie mittelstark bis stark wirksame Glukokortikoide zu haben.

Es fehlen zurzeit direkt vergleichende Studien zu anderen topischen Makrolidimmunsuppressiva. Aufgrund der jetzigen Datenlage wird angenommen, dass Pimecrolimus eher weniger wirksam als Tacrolimus ist.

Da keine Erfahrungen bei Kindern unter zwei Jahren vorliegen, ist hier eine Behandlung nicht indiziert.

Kombinationsbehandlungen von Tacrolimus

- mit systemischen oder topischen wirkstoffhaltigen Arzneimitteln sind nicht untersucht und von daher unwirtschaftlich
- mit gleichzeitigem Einsatz von Lichttherapien sind wegen eines nicht auszuschließenden photokanzerogenen Risikos nicht angezeigt

**☒ Kosten**

Es werden die Preise der Festbeträge von topischen Glukokortikosteroiden angegeben. Innerhalb der einzelnen Festbetragsgruppen variieren die Preise jedoch um bis zu 50 %.

**Preisvergleich** (Preise in €)

Menge in Gramm	Tacrolimus Salbe		topische Glukokortikosteroide		Pimecrolimus Creme 1 %
	0,03 %	0,1 %	mittel	stark	
15			6,94	7,69	26,66
30	49,32	53,93	11,72	13,44	49,32
60	91,49	102,90	19,88	23,52	
100			29,32	35,48	155,02

**☒ Wirkungen**

Tacrolimus wird aus *Streptomyces tsukubaensis* gewonnen. Es bindet an ein spezifisches Zellplasma-Immunoophilin (FKBP12) und hemmt dadurch in den T-Zellen calciumabhängige Wege der Signaltransduktion, wodurch die Synthese von IL-2, IL-3, IL-4, IL-5 und anderen Zytokinen wie GM-CSF, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  verhindert wird. Es wurde eine Hemmung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Mastzellen der Haut sowie aus basophilen und eosinophilen Granulozyten nachgewiesen. Bei Patienten mit atopischem Ekzem ging die Besserung der Hautschäden während der Behandlung mit einer Beeinträchtigung der Fc-Rezeptor-Expression auf den Langerhans-Zellen und einer Reduzierung ihrer übermäßig stimulierenden Wirkung auf T-Zellen einher.

Der Wirkmechanismus von Tacrolimus ist nicht vollständig geklärt. Die klinische Bedeutung der beschriebenen Mechanismen für die Behandlung des atopischen Ekzems ist nicht bekannt.

**☒ Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit wurde in fünf maßgeblichen Phase-III-Studien geprüft, die in Europa und Amerika durchgeführt wurden. Bei den eingeschlossenen Patienten war im Durchschnitt ein Drittel der Körperoberfläche erkrankt und ungefähr die Hälfte der Patienten litten unter einer schweren Erkrankung.

Die Behandlung mit Tacrolimus-Salbe zeigte im Vergleich zur Salbengrundlage in direkt vergleichenden Studien über eine Behandlungsdauer von drei bis zwölf Wochen signifikant bessere Ergebnisse. Ungefähr drei- bis viermal mehr Patienten sprachen auf Tacrolimus versus Salbengrundlage an (Salbengrundlage 7-8 %, 0,03 % Tacrolimus zirka 35 %, 0,1 % Tacrolimus zirka 40 %).

Vergleichende Untersuchungen zu topischen Glukokortikoiden wurden durchgeführt. Bei Kindern war Tacrolimus dem schwach wirksamen 1 % Hydrocortisonacetat in zwei Studien überlegen. Allerdings wird die Wahl des schwach wirksamen Referenzsteroids wegen dessen begrenzter Wirksamkeit als nicht optimal angesehen. Im Vergleich zu einem mittelstarken Kortikosteroid (0,1 % Hydrocortisonbutyrat) ergab sich bei Erwachsenen kein signifikanter Unterschied der Wirksamkeit. In zwei vergleichenden japanischen Studien der Phase III mit insgesamt 329 Patienten war die Wirksamkeit von 0,1 % Tacrolimus dem stark wirksamen topischen Kortikosteroid (0,12 % Betamethasonvalerat) vergleichbar und dem mittelstark wirksamen 0,1 % Alcometasondipropionat überlegen.

Unter Tacrolimus und auch unter der Salbengrundlage allein traten mehr lokale Nebenwirkungen auf als unter Kortikosteroiden.

Das Wiederauftreten der Erkrankung war bisher nicht Ziel von Untersuchungen. In den US-amerikanischen Studien kam es bei ungefähr der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen der Therapie zu einem erneuten Schub. In den europäischen Untersuchungen hielt eine moderate Verbesserung bei etwa der Hälfte der Patienten zwei Wochen nach Absetzen an.

#### **Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Bei 50 % aller Patienten traten Nebenwirkungen in Form von Hautreizungen verschiedener Art im behandelten Bereich auf. Brennen, Jucken und Hautrötung traten sehr häufig auf und verschwanden in der Regel innerhalb einer Woche. Erhöhte Empfindlichkeit in der Haut und Prickeln sowie Hyperästhesie wurden ebenso wie lokale Unverträglichkeit gegenüber Alkohol häufig beobachtet. Unter den häufigen Nebenwirkungen finden sich auch Follikulitis, Akne und Herpes simplex (Herpes, Fieberbläschen, Eczema herpeticatum [Kaposi varicelliforme Eruption]).

In klinischen Untersuchungen kam es in 0,8 % zu Lymphadenopathien. In der Mehrzahl handelte es sich um Infektionen, die unter einer angemessenen Antibiotikabehandlung abklingen. Bei transplantierten, mit Immunsuppressiva behandelten Patienten ist das Risiko der Entstehung eines Lymphoms erhöht; daher sind mit Tacrolimus behandelte Patienten, die eine Lymphadenopathie entwickeln, zu überwachen, um sicherzustellen, dass die Lymphadenopathie abklingt. Die Ätiologie ist zu klären. Kann die Krankheitsursache nicht eindeutig ermittelt werden oder liegt eine infektiöse Mononukleose vor, so ist die Unterbrechung der Behandlung mit Tacrolimus in Erwägung zu ziehen.

Die Auswirkungen der Behandlung auf das sich entwickelnde Immunsystem bei Kindern ist nicht bekannt. Impfungen sollten nicht während der Behandlung mit Tacrolimus verabreicht werden. Bei abgeschwächten Lebendimpfstoffen (z. B. gegen Masern, Mumps, Röteln, oder Kinderlähmung) beträgt die Karenzzeit 28 Tage, bei inaktivierten Impfstoffen (z. B. gegen Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten oder Grippe) 14 Tage.

In einer Photokanzerogenitätsstudie wurden haarlose Albinomäuse chronisch mit Tacrolimussalbe und UV-Bestrahlung behandelt. Die mit Tacrolimussalbe behandelten Tiere zeigten eine statistisch signifikante Verkürzung der Zeitspanne bis zum Auftreten von Hauttumoren (Plattenepithelkarzinome) und eine erhöhte Anzahl von Tumoren. Inwieweit diese Befunde auf den Menschen übertragbar sind, ist unbekannt. Nach der Fachinformation des Herstellers sollte während der Behandlung mit Tacrolimus-Salbe die Haut möglichst nicht dem Sonnenlicht ausgesetzt werden. Die Anwendung von ultraviolettem (UV) Licht in Solarien sowie die Therapie mit UVB oder UVA in Kombination mit Psoralenen (PUVA) sollte vermieden werden. Der Arzt muss die Patienten über geeignete Lichtschutzmaßnahmen beraten (z. B. Vermeidung von Aufenthalt in der Sonne, Anwendung von Lichtschutzmitteln und Abdeckung der Haut mit entsprechender Kleidung).

Ob eine Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren mit dem Risiko einer lokalen, eventuell zu Infektionen oder kutanen Malignomen führenden Immunsuppression verbunden ist, ist nicht bekannt.

Hautpflegemittel dürfen innerhalb von zwei Stunden vor beziehungsweise nach Applikation von Tacrolimus nicht im gleichen Hautbereich angewendet werden. Über die gleichzeitige Verwendung anderer topischer Präparate und systemischer Steroide oder Immunsuppressiva liegen keine Erfahrungen vor. Die gleichzeitige systemische Verabreichung von CYP3A4-Hemmern (z. B. Erythromycin, Itraconazol, Ketoconazol und Diltiazem) bei Patienten mit ausgedehnter und/oder erythrodermischer Erkrankung sollte mit Vorsicht erfolgen.

Die Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit genetisch bedingten Schädigungen der Epidermisschranke (z. B. Netherton-Syndrom) und generalisierter Erythrodermie wird nicht empfohlen. Das Gleiche gilt für Okklusivverbände. Der Kontakt mit Augen und Schleimhaut ist zu vermeiden. Die Salbe darf auf infizierten Hautstellen nicht angewendet werden.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.

## Teriparatid

(zum Beispiel Forsteo®)

Beschluss vom: 21.11.2006

In Kraft getreten am: 24.03.2007

BAnz. 2007, S. 3 121

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Teriparatid ist zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen nur ein Mittel der zweiten Wahl. Die Verordnung bleibt lediglich definierten Ausnahmefällen vorbehalten. Hinsichtlich der Frakturrate hat Teriparatid gegenüber anderen Osteoporosemitteln, insbesondere Bisphosphonaten keine nachgewiesene Überlegenheit. Die Inzidenz von mit hoher Morbiditätslast verbundenen Hüftfrakturen wird nicht signifikant reduziert (siehe Fachinformation).

Teriparatid ist wegen der im Vergleich zu Bisphosphonaten bis zu 35-fach höheren Tagestherapiekosten in der Regel unwirtschaftlich.

Unter folgenden kumulativen Bedingungen ist eine Verordnung von Teriparatid möglich:

- nur bei manifester Osteoporose mit mindestens 2 neuen Frakturen in den letzten 18 Monaten

und

- kein ausreichendes Ansprechen auf eine direkte und adäquate Vorbehandlung über mindestens 1 Jahr oder
- nach Absetzen der Bisphosphonatbehandlung aufgrund von Unverträglichkeiten (z.B. ösophageale Ulcera, Erosionen oder Strikturen oder entsprechende schwere gastrointestinale Symptome) oder
- bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegen Raloxifen (siehe entsprechenden Therapiehinweis).

Die maximal zugelassene Behandlungsdauer von 18 Monaten darf nicht überschritten werden (siehe Fachinformation). Im amerikanischen Pflichttext wird der Hinweis gegeben, dass Teriparatid wegen der unsicheren Relevanz der Befunde von Osteosarkomen bei der Ratte für den Menschen nur für solche Patienten verordnet werden sollte, bei denen der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Während der Behandlung mit Teriparatid sollte für eine ausreichende Calcium- und Vitamin-D-Aufnahme gesorgt werden. Die parallele Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Osteoporosetherapie ist unwirtschaftlich.

## ☒ **Kosten (Stand: 15.01.2007)**

Die pharmakodynamisch unterschiedlichen Therapiealternativen zur Behandlung der manifesten Osteoporose stellen sich kostenmäßig wie folgt dar:

Arzneimittelwirkstoff	Tagestherapiekosten	Kosten für 78 Wochen
Teriparatid	20,28 €	11.072,- €

Forsteo enthält in dem mit 3 ml vorgefüllten Injektor 750 µg Teriparatid. Die empfohlene Tagesdosierung von 20 µg wird einmal täglich in das subkutane Fettgewebe des Oberschenkels oder der Bauchdecke appliziert. Der Injektor ist für eine 28-tägige Behandlung vorgesehen. Somit werden von den 750 µg lediglich 560 µg verbraucht, d. h. 25 % der Substanz verbleiben im Injektor beziehungsweise in den Einmalnadeln.

Wirkstoffgruppe	Tagestherapiekosten	Kosten für 78 Wochen
Bisphosphonate	0,56 € bis 1,70 €	305,- € bis 928,- €

Wirkstoffgruppe	Tagestherapiekosten	Kosten für 78 Wochen
SERM	1,52 €	830,- €

## ☒ **Indikation**

Teriparatid wurde von der europäischen Zulassungsbehörde EMEA im Juli 2003 zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen für eine Therapie-dauer von maximal 18 Monaten zugelassen. Nach Fachinformation ist eine signifikante Reduktion der Inzidenz (zu 80 Prozent asymptomatisch verlaufender) vertebraler Frakturen nachgewiesen. Die Inzidenz von Hüftfrakturen (verbunden mit einer hohen Morbiditätslast wie einer 20 % Mortalität und einer hohen nachfolgenden Pflegebedürftigkeit) wurde nicht-signifikant reduziert.

## ☒ **Wirkungen**

Teriparatid ist das rekombinant hergestellte, biologisch aktive N-terminale Fragment (rhPTH 1-34) des humanen endogenen Parathormons [PTH (1-84)]. Die einmal tägliche subkutane Gabe von Teriparatid erhöht den Anbau von neuem Knochengewebe auf trabekuläre und kortikale Knochenoberflächen (am Endost und am Periost) durch stärkere Stimulation der Osteoblasten-Aktivität im Vergleich zur Stimulation der Osteoklasten-Aktivität. Im Gegensatz dazu können kontinuierliche supraphysiologische Spiegel von endogenem Parathormon wie beim Hyperparathyreodismus zu einer Schädigung des Skelettsystems führen, da die Knochenresorption stärker stimuliert wird als der Knochenanbau.

Beim Menschen führt der anabole Effekt von Teriparatid zu einem Anstieg der Knochenmasse, einem Anstieg der Marker für Knochenanbau und -resorption und einer Zunahme der Knochenstärke.

## Wirksamkeit

Vier Hauptstudien der Phase III wurden zur Zulassung durchgeführt, davon allerdings nur zwei mit der zugelassenen Dosis von 20 µg. Von diesen beiden bezieht sich nur eine auf die zugelassene Population, nämlich postmenopausale Frauen.

Alle Studien wurden am 8. Dezember 1998 gestoppt, weil in einer Rattenstudie ein gehäuftes Auftreten von Osteosarkomen gefunden wurde. Den Patienten wurde angeboten, die Studie als Nachbeobachtung fortzuführen.

In der maßgeblichen Zulassungsstudie wurden 9347 Patientinnen gescreent und 1637 postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose, d. h. mindestens einer moderaten osteoporotischen Fraktur (25-40 % Abnahme der Wirbelkörperhöhe) oder zwei milden Frakturen (20 % Abnahme) und zusätzlich einer Knochendichte von -1 SD der Hüfte oder des Lumbalbereichs randomisiert. Somit wurden nach Angaben der FDA 82 % der gescreenten Patientinnen nicht eingeschlossen, ohne dass die Gründe dafür nachvollziehbar sind. Die Wirbelsäule wurde zur Erfassung von Frakturen bei Studienbeginn und nach zwei Jahren bzw. bei Studienende geröntgt. Extravertebrale Frakturen wurden bei klinischer Symptomatik radiologisch verifiziert.

80 % der eingeschlossenen randomisierten Patientinnen konnten ausgewertet werden. Verglichen wurde mit einer Placebobehandlung. Alle Patientinnen erhielten als Supplement 400 bis 1200 IU Vitamin D und ca. 1000 mg Calcium. Unter Teriparatid traten während einer mittleren Behandlungsdauer von 19 Monaten 22/444 (5 %) neue Wirbelkörperfrakturen auf gegenüber 64/448 (14 %) unter Placebo ( $p \leq 0,001$ ). Die absolute Risikoreduktion (ARR) liegt bei 9,3 %, das relative Risiko (RR) bei 0,35 (95%iges Konfidenzintervall 0,22; 0,55). Es müssten 11 Patientinnen (95%iges Konfidenzintervall 8-18) 19 Monate behandelt werden, um eine morphometrische Fraktur zu verhindern.

Ein prädefinierter sekundärer Endpunkt war auch die Auswertung nichttraumatischer nichtvertebraler Frakturen. 30/544 Patienten (5,5 %) erlitten solche Frakturen unter Placebo und 14/541 (2,5 %) unter Teriparatid, ARR 3,0 %, RR 0,47 (95%iges Konfidenzintervall 0,25-0,88). Es müssten also 19 Monate lang 33 Patientinnen behandelt werden, um eine nichttraumatische extravertebrale Fraktur zu verhindern. Wegen der geringen Anzahl der Frakturen insgesamt sind Aussagen bezüglich der Lokalisationen der Frakturen nicht möglich.

Nimmt man alle nichtvertebralen Frakturen zusammen, beträgt die absolute Risikoreduktion 3,4 % oder es müssten 29 Patientinnen behandelt werden, um eine Fraktur zu verhindern (95%iges Konfidenzintervall 15; 469).

Ein exakter Zeitbezug zu vertebrealen Frakturraten ist nicht herstellbar. Adäquate Berechnungen sind von daher nicht möglich.

Die mittels DXA-gemessene Knochenmineraldichte stieg im Behandlungszeitraum unter Placebo versus Teriparatid signifikant

- im Lumbalbereich (+1,1 %/+9,7 % [ $p = 0,0001$ ]),
- im Hüftbereich (-1,0 %/+2,6 % [ $p = 0,0001$ ]) und
- im Femur-Hals-Bereich (-0,7 %/+2,8 % [ $p = 0,0001$ ]),
- im gesamten Körper (-0,5 %/+0,6 % [ $p = 0,008$ ]), jedoch nicht signifikant

- am distalen Radius (-1,6 %/-0,1 % [p = 0,10]) an und es kam zu einer Reduktion der Knochendichte
- am mittleren Radius (-1,3 %/-2,1 % [p = 0,06]) unter Teriparatid.

Insgesamt zeigt die Auswertung der Knochenmineraldichte bis auf den Lumbalbereich keinen größeren Anstieg unter Teriparatid als unter einer Behandlung mit 10 mg Alendronat über 12 bis 24 Monate.

Der im Rahmen der Zulassungsstudie miterfasste Lebensqualitätsparameter „Rückenschmerz“ kann nicht als Verbesserung unter einer Therapie mit Teriparatid herangezogen werden, sondern muss in die Nebenwirkungserfassung einbezogen werden.

Die Ergebnisse der Lebensqualitätsuntersuchungen konnten keine bedeutsamen Verbesserungen, auch nicht unter Osteoporose-korrelierten Aspekten, für Teriparatid aufzeigen.

Direkt vergleichende Studien zur Frakturrate mit der zugelassenen Dosierung zu anderen therapeutischen Optionen fehlen. Es gibt eine Studie, in der die doppelte Dosis von Teriparatid mit Alendronat verglichen wurde.

Relatives Risiko im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen mit schwerer Osteoporosis:

Wirkstoff	Morphometrische Wirbelsäulenfrakturen	Hüftfrakturen	Nichtvertebrale Frakturen
Alendronat	0,53 (0,41 bis 0,68)	0,49 (0,24 bis 1,01)	0,81 (0,65 bis 1,01)
Etidronat	0,43 (0,20 bis 0,91)	0,50 (0,05 bis 5,34)	1,04 (0,64 bis 1,69)
Risedronat	0,63 (0,51 bis 0,78)	0,60 (0,42 bis 0,88)	0,67 (0,50 bis 0,90)
Raloxifen	0,69 (0,56 bis 0,86)	No Data	No Data
Teriparatid	0,35 (0,22 bis 0,55)	0,50 (0,09 bis 2,73)	0,65 (0,43 bis 0,98)
HRT	0,58 (0,26 bis 1,30)	No Data	0,67 (0,12 bis 3,93)
Relatives Risiko (95% CI)			

Nach: M. Stevenson, M. Lloyd Jones, E. De Nigris et al.: A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Health Technol. Assess. 9 (2005) Nr. 22.

## ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Teriparatid ist kontraindiziert bei vorbestehender Hyperkalzämie, ungeklärter Erhöhung der alkalischen Phosphatase, schwerer Niereninsuffizienz, bei Kindern und Jugendlichen mit offenen Epiphysen, vorausgegangener Strahlentherapie des Skeletts sowie bei metabolischen Knochenkrankheiten, wie z.B. Hyperparathyreoidismus oder Morbus Paget.

Bei 3 % der Studienpatientinnen wurde eine Erhöhung der Serum-Calciumspiegel über 11 mg/dl (~ 2,7 mmol/l) beobachtet, die nach 16 bis 24 Stunden wieder auf den Ausgangswert zurückfiel, außerdem ein geringer Anstieg der Calciumausscheidung im Urin. Klinische Symptome einer Hyperkalzämie oder -urie traten jedoch nicht auf, sodass eine regelmäßige Überwachung der Calciumspiegel während der Therapie nicht erforderlich ist. Teriparatid wurde bei Patienten mit einer bestehenden Urolithiasis nicht untersucht. Teriparatid muss bei Patienten mit einer derzeit oder vor kurzem bestehenden Urolithiasis mit Vorsicht angewendet werden, da die Möglichkeit bestehen könnte, dass sich dieser Zustand verschlechtert.

Vereinzelt wurden während der ersten Anwendungen Episoden einer orthostatischen Hypotonie innerhalb von 4 Stunden nach der Injektion beschrieben. Gelegentliche Wadenkrämpfe wurden von 3 % der behandelten Frauen berichtet (Placebo: 1 %).

Die in Studien zur Toxizität beobachteten erhöhten Inzidenzen von Osteosarkomen bei Ratten sind im Hinblick auf die klinische Relevanz unklar. Die Firma Lilly hat deshalb auf Anordnung der Zulassungsbehörden zur weiteren Bewertung des kanzerogenen Potentials Langzeitbeobachtungen zugesagt. Bisher wurde ein Fall eines Osteosarkoms unter der Behandlung beobachtet.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht beobachtet. Da Teriparatid vorübergehend den Serumcalciumspiegel erhöht, sollte das Präparat bei digitalisierten Patienten jedoch nur mit Vorsicht angewandt werden.

Diese Anlagen-Verfahren ist nicht mehr in Kraft

## Tibolon

(z. B. Liviella®)

Beschluss vom: 26.02.2002

In Kraft getreten am: 22.06.2002

BAnz. 2002, Nr. 112 vom 21.06.2002, S. 13 577

### ☒ Indikation

Tibolon ist in der Bundesrepublik Deutschland seit 1999 zur Behandlung klimakterischer Beschwerden als Folge des natürlichen und therapeutischen Eintritts der Menopause zugelassen; im Vereinigten Königreich und in den Niederlanden besteht eine Zulassung seit den achtziger Jahren.

Die Behandlung mit Tibolon sollte vorzugsweise nicht früher als zwölf Monate nach der letzten natürlichen Menstruationsblutung beginnen. Bei einer früheren Einnahme kann die Häufigkeit des Auftretens unregelmäßiger Blutungen erhöht sein. Vor Wechsel von einem anderen Präparat zur Hormonsubstitution auf Tibolon ist zu empfehlen, mit einem Gestagen eine Abbruchblutung herbeizuführen.

Die tägliche Dosierung beträgt 2,5 mg.

### ☒ Wirkung

Das synthetische Steroid Tibolon, ein 19-Testosteron-Derivat, das strukturell dem Norethisteron ähnelt, besitzt, insbesondere über seine aktiven Metaboliten, estrogenen, gestogenen und schwach androgenanabolen Wirkungen.

Da Tibolon und insbesondere seine Metaboliten infolge ihrer zusätzlichen gestagenen Wirkung das Endometrium nicht stimulieren, ist – anders als bei einer reinen Estrogen-Monotherapie – die zusätzliche Gabe eines Gestagens bei Frauen mit einem intakten Uterus nicht erforderlich. Es besteht daher, wie bei einer Kombinationsbehandlung keine Notwendigkeit des regelmäßigen Auslösens von Abbruchblutungen. Nach oraler Einnahme wird Tibolon rasch metabolisiert, wobei auch Verbindungen entstehen, die zur Wirkung von Tibolon beitragen. Pharmakologisch besitzt die Muttersubstanz estrogenen und androgenanabolen Eigenschaften, zwei der entstehenden Metaboliten wirken überwiegend estrogen, während der dritte Metabolit in stärkerem Maße als Tibolon und die übrigen Verbindungen gestagenen, androgenanabolen und estrogenen Eigenschaften aufweist.

### ☒ Wirksamkeit

In klinischen Studien reduziert Tibolon in einer Dosierung von 2,5 mg täglich aufgrund seiner estrogenen Wirkungen klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und Urogenitalatrophien vergleichbar gut wie die klassische Estrogen-Gestagen-Kombination (z.B. 2 mg 17 $\beta$ -Estradiol und 1 mg Norethisteronacetat).

Die Rate an Durchbruch- und Schmierblutungen ist zunächst um 50 % geringer, unterscheidet sich nach sechs Zyklen jedoch nicht mehr signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Es treten signifikant weniger Brustschmerzen auf.

Eine weitere größere vergleichende Studie, die allerdings nicht verblindet war, zeigte ebenfalls in den ersten Monaten eine verminderte vaginale Blutung unter Tibolon, während die symptomatische Besserung der Beschwerden in beiden Gruppen vergleichbar war.

Im Vergleich zur Standardtherapie zeigte bezüglich einer Libido-Steigerung der Gesamtscore der McCoy-Skala keine signifikante Überlegenheit der Tibolontherapie nach 24 oder 48 Wochen. Lediglich zwei Einzelitems wiesen eine signifikante Differenz auf. Die Studie weist nicht unerhebliche Mängel auf. So wurde beispielsweise nicht die vollständige McCoy-Skala

eingesetzt, die Gruppen unterschieden sich bereits zu Beginn der Untersuchung in einigen Items signifikant und es wurden lediglich 60% aller Patientinnen ausgewertet.

Vergleichende Studien mit Standardtherapien zur Reduktion von Frakturen bei Osteoporose fehlen.

#### **☒ Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Es gelten die bei der Gabe von Oestrogen-Gestagen-Kombinationen bekannten Risiken und Vorsichtsmaßnahmen.

Absolute Kontraindikationen sind: Überempfindlichkeit gegen Tibolon – bestehende hormonabhängige Tumoren, z. B. Brustkrebs, oder Verdacht darauf – kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Störungen, z. B. Thrombophlebitis, Thromboembolie, auch in der Anamnese – ungeklärte Leberfunktionsstörungen – Lebertumoren – Schwangerschaft – Stillzeit.

An unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW's) sind beschrieben: uterine Blutungen (auch Schmierblutungen), insbesondere in den ersten Behandlungsmonaten – Bauchschmerzen, insbesondere in den ersten Behandlungsmonaten – Brustspannen, insbesondere in den ersten Behandlungsmonaten – Kopfschmerzen – Migräne – Ödeme – Benommenheit – Pruritus – Gewichtszunahme – Übelkeit – Ausschlag – depressive Verstimmungen – Hirsutismus.

Eine strenge Indikationsstellung ist bei Hypercholesterinämie erforderlich.

Es kommt zu einer Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität des Blutes, so dass es die Wirkung von Antikoagulanzen verstärken kann.

Beobachtet wird ein Absinken des Plasma-HDL-Cholesterins, der Triglyceride, des Lipoproteins (a). Die Bedeutung dieser bezüglich des Arteriosklerosisrisikos heterogenen metabolischen Veränderungen ist unklar.

Epidemiologische Langzeiterhebungen beziehungsweise Interventionsstudien zur Inzidenz und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen stehen ebenso aus wie zu weiblichen Organneoplasien.

#### **☒ Empfehlungen zur Wirtschaftlichkeit und Verordnungsweise**

Symptome der Menopause sind in der Regel nicht lebensbedrohend, sie können aber die Lebensqualität beeinträchtigen. Die Mehrzahl der Frauen betrachten die Menopause als natürliches Ereignis. Eine routinemäßige Anwendung von Hormonen in der Menopause wird nicht empfohlen. Vielmehr sollte die Therapieentscheidung unter individueller Abwägung im Hinblick auf den Schweregrad der Symptome, die Art und Schwere von Begleiterkrankungen unter Einbeziehung von Präferenzen der betroffenen Frau getroffen werden.

Tibolon ist pharmakologisch keine Monotherapie, sondern eine Kombination aktiver Metabolite, und auch pharmakodynamisch oder „zeitlich“ keine Innovation. Therapeutisch besteht Vergleichbarkeit zu Oestrogen-Gestagen-Kombinationen. Zur Osteoporose-Prävention bzw. –Therapie besteht in Deutschland im Gegensatz zu vielen Kombinationspräparaten keine Zulassung.

Die Therapiedauer einer ausschließlich symptomatisch orientierten Behandlung menopausaler Beschwerden und damit auch von Tibolon sollte die Fünfjahresdauer nicht überschreiten.

Da die Libido durch eine Vielzahl von nichthormonellen Faktoren beeinflusst wird, ist eine detaillierte Diagnostik vor einer Hormontherapie unumgänglich. Abzuwägen ist auch, inwieweit Änderungen der Lebensführung wie diätetische Maßnahmen, körperliche Aktivität, Reduktion von Stress oder auch Einstellen des Rauchens, zur psychischen und physischen Stabilisierung von Frauen in der Menopause führt, bevor unter besonderer Beachtung des Schweregrads menopausaler Symptome eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen wird.

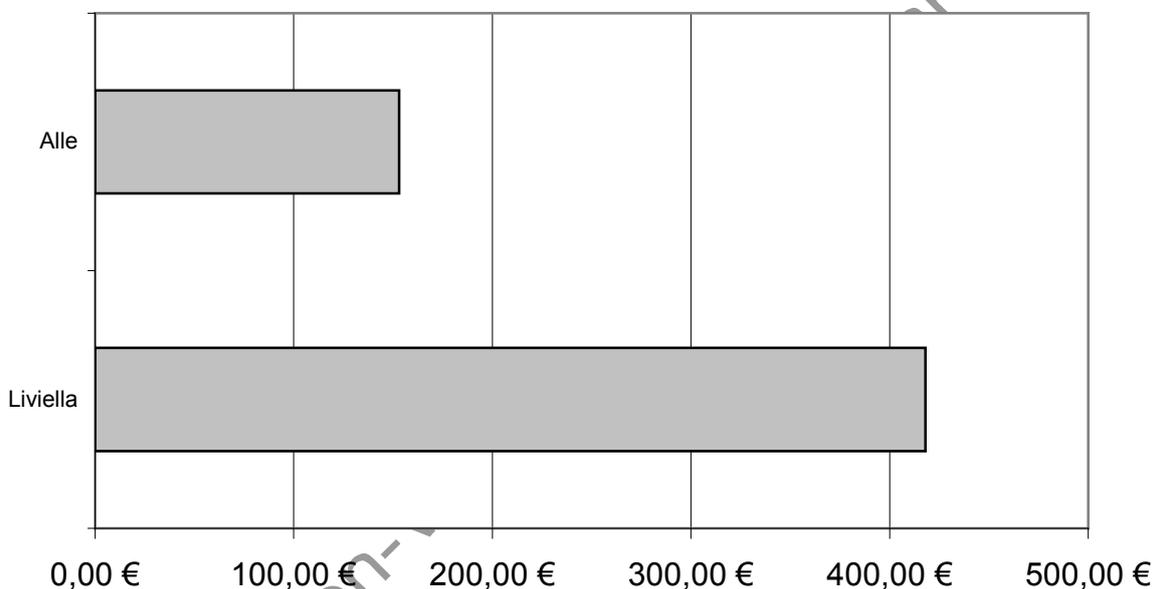
Die klinische Bedeutung der Senkung des HDL-Cholesterin-Spiegels ist derzeit unklar. Es bleibt im Gegenteil abzuklären, ob die HDL-Senkung durch Tibolon eine kardiovaskuläre Schutzfunktion möglicherweise sogar verschlechtert.

Besondere pharmakotherapeutische Vorteile von Tibolon gegenüber der Gabe einer „klassischen“ Oestrogen-Gestagen-Kombination bei der Behandlung klimakterischer Beschwerden als Folge des natürlichen oder therapeutischen Eintritts der Menopause werden nicht gesehen. Tibolon ist beim gegenwärtigen Kenntnisstand auch unter dem Aspekt eines zwei- bis dreifach höheren Monatspreises nur bei nachgewiesener Unverträglichkeit gegenüber der Standardtherapie unter wirtschaftlichen Aspekten vertretbar.

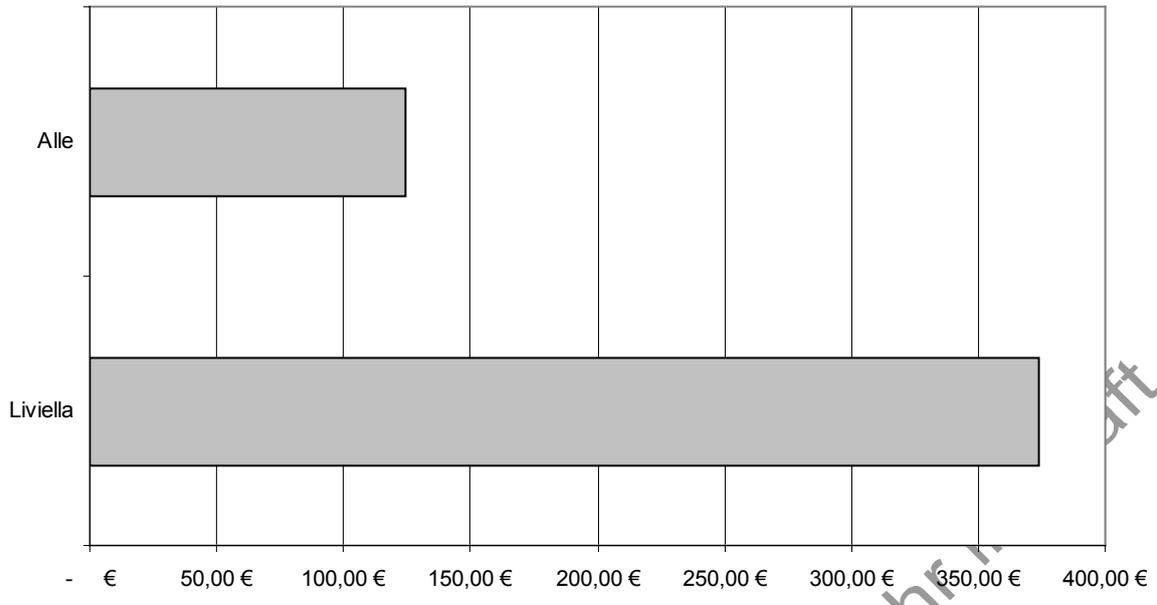
#### **Kosten**

Liviella® 1 x 28 (N1) kostet 32,10 €, 3 x 28 (N3) 86,25 €\*. Die Jahrestherapiekosten von Liviella® sind im Vergleich zur Standardtherapie mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten um das Dreifache erhöht.

Preisvergleich für N1



Preisvergleich für N3



\* preiswerte Importarzneimittel vorhanden

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr aktuell.

## Vildagliptin

(z. B. Galvus®)

Beschluss vom: 18.12.2008

In Kraft getreten am: 25.04.2009

BAnz. 2009 Nr. 62 vom 24.04.2009, S. 1 514

### Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Vildagliptin ist ein weiteres orales Antidiabetikum zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 aus der Wirkstoffklasse der Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren.

Neben der Kombination mit Metformin umfasst die Zulassung auch die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, sofern Metformin unverträglich oder kontraindiziert ist, oder einem Glitazon, sofern Patienten für eine Therapie mit Glitazonen geeignet sind.

Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurück gezogen.

Die Zulassung der fixen Kombination mit Metformin umfasst nur die Gabe nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie.

Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein (siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin). In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben.

Die sich aus der Zulassung ergebenden Kombinationstherapien von Vildagliptin führen zu einer Verteuerung der medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Gegenüber der preiswertesten Kombination oraler Antidiabetika Metformin/Glibenclamid verteuert der Einsatz der Kombination Metformin/Vildagliptin die Behandlung um knapp das Vierfache. Der Einsatz der kostenintensiven Kombination Vildagliptin/Glitazon ohne Vorliegen einer Metformin-Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation für Metformin ist weder mit der Zulassung der Glitazone noch mit Leitlinienempfehlungen vereinbar und darüber hinaus unwirtschaftlich.

In den zugelassenen Indikationen ist eine moderate Wirksamkeit von Vildagliptin belegt. Die Kombination mit Vildagliptin führte in placebokontrollierten Studien nach Versagen einer Monotherapie mit Metformin, Glimepirid oder Pioglitazon zu einer mittleren placebokorrigierten Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes um 0,5 % bis 1,1 %.

In einer ersten vergleichenden Kombinationsstudie war die Kombination Metformin/Vildagliptin gemessen an der HbA<sub>1c</sub>-Wert-Senkung einer Kombination von Metformin/Pioglitazon nicht unterlegen bei geringerer Gewichtszunahme (0,3 kg versus 1,9 kg), aber häufigerem Auftreten peripherer Ödeme (8,8 % versus 6,1 %).

Die Hypoglykämieraten unter Vildagliptin unterschieden sich nicht von denen unter Placebo. Lediglich in der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff traten Hypoglykämien etwas häufiger auf (0,6% versus 1,2 %). Vildagliptin hat überwiegend keinen signifikanten Einfluss auf das Körpergewicht. In einer Studie ist unter Kombination mit Glitazonen gegenüber einer Glitazon-Monotherapie allerdings eine signifikante Gewichtszunahme beobachtet worden (2,7 kg versus 1,4 kg).

Vildagliptin führt in seltenen Fällen zu Leberfunktionsstörungen. Leberenzymkontrollen sind deshalb zu Therapiebeginn und anschließend im ersten Jahr alle drei Monate durch die Fachinformation vorgeschrieben.

Ein klinisch relevanter Zusatznutzen einer Kombination mit Vildagliptin gegenüber Kombinationen anderer oraler Antidiabetika wie Metformin, Sulfonylharnstoffen und Glitazonen ist bislang durch Studien nicht belegt. Angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen und zur Sicherheit der langfristigen Hemmung der DPP-4 ist der Stellenwert von Vildagliptin in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 unklar.

**Kosten**

Wenn Metformin in ausreichend hoher Dosierung nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt, ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Zweifachkombinationen mit Metformin		Tagestherapie-	Jahrestherapie-
		kosten	kosten
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,27 €	plus Glibenclamid 2 x 3,5 FB 0,16 €	0,43 €	157 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,27 €	plus Pioglitazon 30 mg Rosiglitazon 8 mg 1,98 € / 1,97 €	2,24 € - 2,25 €	818 - 821 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,27 €	plus Vildagliptin 2 x 50 2,09 €	2,36 €	861 €
Fixkombination		1,98 €	723 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,27 €	plus NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,21 €	1,48 €	540 €

Sofern der primäre Einsatz von Metformin wegen Kontraindikationen oder Intoleranz nicht möglich und eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen nicht ausreichend ist, ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Zweifachkombinationen bei Metformin Kontraindikation		Tagestherapie-	Jahresthera-
		kosten	piekosten
Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,16 €	plus Pioglitazon 30 mg Rosiglitazon 8 mg 1,98 € / 1,97 €	2,13 € - 2,14 €	777 - 781 €
Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,16 €	plus Vildagliptin 1 x 50 1,04 €	1,20 €	438 €
Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,16 €	plus NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,21 €	1,37 €	500 €
Pioglitazon 30 mg Rosiglitazon 8 mg 1,98 € / 1,97 €	plus Vildagliptin 2 x 50 2,09 €	4,05 - 4,06 €	1478 - 1481 €
Pioglitazon 30 mg 1,98 €	plus NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,21 €	3,19 €	1,164 €

Preisstand: Lauertaxe 1. März 2009, Berechnungsgrundlage: größte verfügbare Packung; Festbeträge (FB)

## ☒ Indikationen

Vildagliptin wurde als Monopräparat im September 2007 und in fixer Kombination mit Metformin (50/850 mg und 50/1000 mg) im November 2007 von der EMEA zugelassen. Wegen Hinweisen auf mögliche hepatotoxische Nebenwirkungen erfolgte der Marktzugang verzögert.

Das Anwendungsgebiet des Monopräparates umfasst die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit:

- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,
- einem Glitazon bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Glitazon geeignet ist.

Die Fixkombination ist zugelassen für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten, deren Blutzucker

- trotz Monotherapie mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine unzureichend eingestellt ist oder
- die bereits mit einer Kombination aus Vildagliptin und Metformin in separaten Tabletten behandelt werden.

Die zunächst beantragten Indikationen zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin wurden vom Hersteller zurückgezogen. Vildagliptin ist zudem nicht zur Kombination mit Alphaglucosidasehemmern und Gliniden zugelassen. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vildagliptin in einer oralen Dreifach-Kombination mit Metformin und einem Glitazon oder mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff sind nicht nachgewiesen.

Vildagliptin 50 mg wird - ebenso wie die Fixkombination - in der Regel zweimal täglich morgens und abends nahrungsunabhängig eingenommen. In der Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff beträgt die empfohlene Dosis nur 50 mg täglich, denn in dieser Patientengruppe waren 100 mg Vildagliptin nicht wirksamer als 50 mg bei gleichzeitig etwas erhöhtem Hypoglykämierisiko.

Dosen von mehr als 100 mg Vildagliptin täglich werden nicht empfohlen. Nicht empfehlenswert ist außerdem die gleichzeitige Gabe von zweimal 50 mg Vildagliptin, da hierunter vermehrt ein Anstieg der Leberenzyme gesehen wurde. Die ursprünglich vorgesehene 100-mg-Dosierung wurde deshalb nicht auf den Markt gebracht.

Die Anwendung von Vildagliptin bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen. Das Gleiche gilt für Patienten unter dem 18. Lebensjahr und für Schwangere. Die bisherigen Erfahrungen bei Patienten mit einem Alter von mehr als 75 Jahren sind sehr begrenzt, weswegen in dieser Altersgruppe Zurückhaltung geboten ist. Patienten mit einer Leberfunktionsstörung sollen Vildagliptin nicht erhalten.

## ☒ Wirkungen

Vildagliptin ist ein weiterer Vertreter der DPP-4-Inhibitoren, welche die Aktivität des Enzymes DPP-4 hemmen. Substrate der DPP-4 sind u. a. die Inkretine.

Die Inkretine Glucagon-like-Peptid-1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic Peptid (GIP) sind Teil eines endogenen Systems, welches an der physiologischen Regulierung der Glucosehomöostase beteiligt ist. Sie werden nahrungsabhängig freigesetzt und stimulieren die Synthese und Ausschüttung von Insulin aus den Beta-Zellen des Pankreas. Zugleich wird die Glucagonproduktion in den Alpha-Zellen des Pankreas gebremst, wodurch es zu einer geringeren Abgabe von Glucose aus der Leber in die Blutbahn kommt. Die Glucagonausschüttung als Reaktion auf eine Hypoglykämie wird dagegen nicht beeinträchtigt.

Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine innerhalb weniger Minuten zu inaktiven Stoffwechselprodukten abbaut. Indem Vildagliptin die DPP-4 selektiv hemmt, werden die Spiegel aktiver Inkretine erhöht. Dadurch kommt es glucoseabhängig zu einer Steigerung der Insulinfreisetzung und Senkung der Glucagonspiegel. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten und damit zu einer Reduzierung des HbA1c-Wertes.

## ☒ Wirkungen

Die EMEA hat für die Zulassung von Vildagliptin neun Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit bewertet. Drei weitere Phase-III-Studien wurden bis Mai 2008 publiziert. Der primäre Endpunkt aller Studien war die Veränderung des HbA1c-Wertes. Klinische Endpunkte wie diabetesbezogene Komplikationen oder Lebensqualität waren nicht Gegenstand dieser Studien.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete wurden in drei placebokontrollierten und einer aktiv kontrollierten Kombinationsstudie über je 24 Wochen untersucht. In den drei placebokontrollierten Studien erhielten Diabetiker mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Monotherapie mit Metformin (≤1500 mg), Glimperid (4 mg) oder Pioglitazon (45 mg) zusätzlich entweder Placebo oder Vildagliptin in zwei Dosierungen.

### Phase-III-Studien: Placebokontrollierte Kombinationsstudien

Dosis	Kombination	n	Dauer	HbA1c-Ausgangswert	Placebokorrigierte HbA1c-Wert Veränderung
	Vildagliptin				1 x 50 mg    2 x 50 mg
Garber et al. 2007	Pioglitazon	463	24 Wo	8,7%	-0,5%    -0,7%
Bosi et al. 2007	Metformin	544	24 Wo	8,4%	-0,7%    -1,1%
Garber et al. 2008	Glimperid	515	24 Wo	8,7%	-0,6%    -0,7%

*kursiv:* empfohlene Dosierung

Gegenüber Placebo kam es in allen drei Studien zu moderaten, aber signifikanten Senkungen des HbA1c-Wertes (mittlere placebokorrigierte Reduktion des HbA1c-Wertes um 0,5 % bis 1,1 %).

In der Kombination mit Metformin und Glimperid zeigte Vildagliptin keinen relevanten Einfluss auf das Körpergewicht. In Kombination mit Pioglitazon kam es zu einer dosisabhängigen Zunahme bis maximal 2,7 kg. Ein signifikanter Einfluss auf Lipidparameter wurde nicht beobachtet.

Die Hypoglykämieraten lagen überwiegend auf Placeboniveau. In Kombination mit Glimperid war die Hypoglykämierate gegenüber einer Glimperid-Monotherapie etwas erhöht (1,2 % versus 0,6 %).

In der bislang ersten publizierten vergleichenden Kombinationsstudie, welche nur als Per-Protokoll-Auswertung vorliegt, war die Kombination Metformin/Vildagliptin der Kombination Metformin/Pioglitazon nicht unterlegen bei geringerer Gewichtszunahme (0,3 kg versus 1,9 kg) aber häufigerem Auftreten peripherer Ödeme (8,8 % versus 6,1 %).

### Phase-III-Studien: vergleichende Kombinationsstudie (Bolli et al. 2008)

Kombination	n	Dauer	Dosis	HbA1c-Ausgangswert	HbA1c-Wert Veränderung	Unterschied
Metformin / Vildagliptin	264	24 Wo	2 x 50 mg	8,4%	-0,88%*	0,1% ± 0,08**
Metformin / Pioglitazon	246		30 mg	8,4%	-0,98%*	

\* Per-Protokoll-Auswertung

\*\* Ergebniss liegt unterhalb der vorab definierten Grenze für Nicht-Unterlegenheit von 0,4%

Weiterhin liegen die Ergebnisse zweier placebokontrollierter und dreier vergleichender Monotherapie-Studien vor, wobei für die Monotherapie keine Zulassung besteht. In den vergleichenden Studien wurde bei einem Unterschied von weniger als 0,4 % HbA1c-Wert-Senkung von einer Nicht-Unterlegenheit zur Vergleichssubstanz ausgegangen. Eine solchermaßen definierte Nicht-Unterlegenheit wurde für Vildagliptin im Vergleich zu Acarbose belegt. Im Vergleich zu Rosiglitazon gelang dies zwar statistisch, konnte aber in einer Per-Protokoll-Auswertung nicht bestätigt werden, sodass die EMEA eine klinische Unterlegenheit von Vildagliptin gegenüber Rosiglitazon für möglich hält. Gegenüber Metformin wurde in der längsten Studie über 52 Wochen keine Nicht-Unterlegenheit nachgewiesen.

### Phase-III-Studien: Monotherapie-Studien (nicht zugelassen)

	n	Vergleich	Dosis	Dauer	HbA1c-Ausgangswert	HbA1c-Wert Veränderung	Unterschied
Rosenstock 2007	519	Vildagliptin	2 x 50 mg	24 Wo	8,7%	-1,1%	0,2%
	267	Rosiglitazon	8 mg				
Schweizer 2007	526	Vildagliptin	2 x 50 mg	52 Wo	8,7%	-1,0%	0,48%*
	254	Metformin	2000 mg				
Pan 2007	431	Vildagliptin	2 x 50 mg	24 Wo	8,6%	-1,4%	0,1%
	216	Acarbose	3 x 100 mg				

\* Ergebnis liegt oberhalb der vorab definierten Grenze für Nicht-Unterlegenheit von 0,4%

### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Der Zulassung von Vildagliptin lagen Daten zur Unbedenklichkeit von 3784 Patienten zugrunde, die Vildagliptin über 12 Wochen und länger eingenommen haben, darunter 274 Patienten welche Vildagliptin länger als ein Jahr eingenommen haben.

In den bisher vorliegenden Studien war insgesamt das Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse selten und es ergaben sich keine Hinweise für einen kausalen Zusammenhang mit der Vildagliptin-Behandlung. Schwerwiegende Hypoglykämien traten in keiner Studie auf.

In Kombination mit Metformin wurden häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Tremor und Übelkeit angegeben.

In Kombination mit Sulfonylharnstoffen traten häufig Tremor, Kopfschmerzen, Schwindel und Asthenie auf. Die Inzidenz nicht schwerwiegender Hypoglykämien war gegenüber der Sulfonylharnstoff-Monotherapie etwas erhöht (1,2 % versus 0,6 %).

Die Kombination von Vildagliptin mit Glitazonen war häufiger mit dem Auftreten peripherer Ödeme verbunden als die Glitazon-Monotherapie (7 % versus 2,5 %). Weiterhin wurde ein dosisabhängiger Anstieg des Körpergewichtes beobachtet (1,4 kg, 1,5 kg und 2,7 kg nach 24 Wochen unter Placebo, Vildagliptin 50 mg plus Glitazon und 100 mg plus Glitazon).

Zusätzlich wurden in Monotherapie-Studien als Nebenwirkungen Obstipation, Nasopharyngitiden, Infektionen der oberen Atemwege und Arthralgien berichtet.

Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) berichtet, die meist asymptomatisch und nach Absetzen der Behandlung reversibel waren. Tendenziell wurde dies häufiger unter einer Dosierung von 1 x 100 mg täglich beobachtet. Deshalb wird diese Dosierung nicht mehr empfohlen. Bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Leber soll Vildagliptin nicht angewendet werden. Kontrollen der Leberenzyme sollen vor und während der Behandlung erfolgen. Kommt es unter der Therapie mit Vildagliptin zu einem Transaminasen-Anstieg (mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs), ist das Medikament abzusetzen.

Bei Patienten mit mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörungen wurden in den Monotherapie-Studien etwas erhöhte Inzidenzen unerwünschter Ereignisse gesehen. Die Anwendung von Vildagliptin wird bei diesen Patienten nicht empfohlen bis weitere Studien mit niereninsuffizienten Patienten vorliegen.

Patienten mit Herzinsuffizienz wurden von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA III und IV sollen deshalb kein Vildagliptin erhalten und auch bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz NYHA I-II soll die Anwendung nur mit Vorsicht erfolgen.

In präklinischen Studien an Hunden traten plötzliche Herztode infolge von Herzrhythmusstörungen auf. In klinischen Studien wurde eine etwas erhöhte Inzidenz an AV-Blockierungen ersten Grades gesehen, für die unklar ist, ob ein Zusammenhang mit Vildagliptin besteht.

Es ist nicht ganz ausgeschlossen, dass Vildagliptin auch die Enzymaktivitäten der DPP-8 und DPP-9 beeinflusst, welche eine Rolle bei der Immunfunktion spielen. Ein Zusammenhang mit den in präklinischen Studien an Affen beobachteten Hautläsionen mit Blasenbildung und Ulcerationen ist nach Einschätzung der EMEA möglich. Obwohl in klinischen Studien an Menschen bisher keine auffälligen Hautveränderungen gesehen wurden, sollten Diabetiker diesbezüglich aufmerksam überwacht werden.

Die klinischen Erfahrungen zu den langfristigen Wirkungen einer DPP-4-Hemmung sind bislang gering. DPP-4 ist ein ubiquitär in menschlichen Geweben vorkommendes plasmalösliches oder membranständiges Enzym. Es entspricht dem membranständigen Peptid CD26, welches auf aktivierten T-Lymphozyten gefunden wurde. Potenzielle Risiken ergeben sich aus der Tatsache, dass in vitro auch andere Peptide Substrate der DPP-4 sind, z. B. Bradykinin, vasoaktives intestinales Peptid (VIP) oder Neuropeptide wie die Substanz P oder das Neuropeptid Y.

Das Auftreten bisher unbekannter klinisch relevanter Effekte ist bei breiter klinischer Anwendung nicht ausgeschlossen.

Diese Anlagen-Version ist nicht mehr gültig

## Zanamivir

(z. B. Relenza®)

Beschluss vom: 16.02.2000

In Kraft getreten am: 31.05.2000

BAnz. 2000, S. 10 094/ 10 095

### ☒ Indikation

In Deutschland ist Zanamivir seit dem 1. Oktober 1999 zur Behandlung der Influenza A und B bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit typischen Grippe-Symptomen, wenn Influenza in der Region zirkuliert, unter dem Namen Relenza® im Handel. Es ist ausschließlich zur Behandlung und nicht zur Prophylaxe zugelassen. Zanamivir wird zweimal täglich über fünf Tage inhaliert. Die Behandlung sollte so früh wie möglich innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen der ersten Symptome beginnen.

### ☒ Wirkungen

Zanamivir ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff des Enzyms Neuraminidase, das sich auf der Oberfläche der Influenza-Viren befindet. Die virale Neuraminidase spielt u.a. eine wichtige Rolle bei der Freisetzung von neu gebildeten Viren aus infizierten Zellen. Durch die Blockade kann das Virus sich nicht von der Zelle lösen und somit keine weiteren Zellen infizieren. Zudem scheint der Zugang der Viren durch den Mucus zur Oberfläche von Epithelzellen beeinträchtigt zu werden, so daß eine Virusinfektion anderer Zellen erschwert wird und die Replikation auf das Oberflächenepithel des Respirationstraktes begrenzt bleibt.

### ☒ Wirksamkeit

In drei Placebo-kontrollierten Studien der Phase III mit über 1.500 Patienten waren ca. 1.160 mit Grippeviren infiziert, davon 89 % mit Influenza A und 11% mit Influenza B. Primärer Endpunkt der Untersuchungen war die Zeit bis zur Symptomerleichterung. Zwei Studien konnten eine signifikante Überlegenheit der Zanamivirbehandlung gegenüber Placebo nachweisen, während die größte Studie ebenso wie eine kleinere Phase II Untersuchung kein Signifikanzniveau erreichte. Eine kombinierte Analyse aller behandelten Patienten zeigte im Median eine Reduktion der subjektiven Grippe-symptome um 1,5 Tage. Ein Behandlungserfolg bei Patienten mit afebrilem Krankheitsbild (< 37,8°C) ist nicht dokumentiert worden. Risikopatienten, die eine erhöhte Komplikations- und Mortalitätsrate bei Influenza aufweisen, wie Säuglinge, Kleinkinder, ältere Personen, Patienten mit prädisponierenden Grunderkrankungen wie eingeschränkte Lungenfunktion, angeborenen oder erworbenen Herzkrankheiten und Immundefekten, wurden nur in geringer Anzahl in die Untersuchung eingeschlossen, so daß valide Aussagen bezüglich der Wirksamkeit bei diesen besonders gefährdeten Patientengruppen fehlen.

Das Ausmaß der Resistenzentwicklung bei klinischer Anwendung ist noch unklar.

### ☒ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die Substanz erwies sich als gut verträglich. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse betrafen typische Anzeichen und Symptome der Influenza. Allerdings liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen zur Verträglichkeit bei Patienten über 65 und unter 12 Jahren sowie insbesondere mit chronisch pulmonalen Erkrankungen vor.

Kontraindiziert ist Zanamivir bei bekannter Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Medikamentes. Während der Stillzeit wird die Anwendung nicht empfohlen. Auch während der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Für Kinder unter 12 Jahren ist die Wirksamkeit und Verträglichkeit bisher nicht ausreichend geprüft.

#### **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Klinisch ist z. Zt. zu Beginn eines fieberhaften Infekts die exakte Diagnose einer Influenza A oder B unter Praxisbedingungen nicht zu stellen. Voraussetzung für den Einsatz von Zanamivir ist jedoch die frühzeitige klinische Diagnose einer echten Influenza A oder B.

Bisher ist, anders als für die Impfung, eine Reduktion von Komplikationen und Sterblichkeit in der Gruppe der Risikopatienten nicht belegt. Die Wirksamkeit setzt einen fehlerfreien Gebrauch des Diskhalers voraus, was eine hinreichende Schulung des Patienten bedingt. Die Daten zur Influenza B sind spärlich.

Die Behandlung mit Zanamivir ist, außer in besonderen Fallkonstellationen (z.B. bei Patienten, die aufgrund individueller Unverträglichkeit nicht geimpft werden können oder bei einer Epidemie mit nachgewiesenem Virusshift) nicht zweckmäßig.

#### **Kosten**

Die fünftägige Anwendung von Zanamivir (zweimal täglich zwei Inhalationen) dient der Behandlung der aktuellen Infektion und bietet, anders als die Impfstoffe, keinen Schutz vor einer erneuten Infektion in der gleichen Saison. Zur Prophylaxe ist Zanamivir in Deutschland nicht zugelassen und kann eine Gripeschutzimpfung nicht ersetzen.

#### **Kosten der einmaligen Behandlung**

	Packungsgröße	Kosten pro Behandlung (Euro)
Relenza® (nur Behandlung)	5 x 4 Einzeldosen	29,75

*Diese Anlagen-Version ist nicht mehr in Kraft.*